LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
F34 .A13 OLD
1
Lehrbuch der Physiologie in Vorlesungen
24503098340

E. Abderhalden

Lehrbuch der Physiologie

I. Teil

URBAN & SCHWARZENBERG
BERLIN-WIEN

LANE
MEDICAL LIBRARY
LEVI COOPER LANE FUND

Lehrbuch der Physiologie

I. Teil

Lehrbuch der Physiologie

In Vorlesungen.

Von

Emil Abderhalden
o. ö. Prof. und Direktor des physiologischen Institutes der Universität Halle a. S.

I. Teil.

Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen (Leber, Pankreas). — Die Leistungen der Milz. — Inkretionsorgane. — Funktionen des Genitalapparates. — Vererbung. — Funktionen der Haut und ihrer Gebilde.

Mit 92 Abbildungen im Text.

URBAN & SCHWARZENBERG
BERLIN N 24
Friedrichstraße 105b.
1925
WIEN I
Mahlerstraße 4.

Alle Rechte, gleichfalls das Recht der Übersetzung in die russische Sprache vorbehalten.

Printed in Austria.
Copyright 1925 by Urban & Schwarzenberg, Berlin.

A13
Y. 1
1925

Vorwort.

Das vorliegende Lehrbuch ist aus dem Wunsche heraus entstanden, dem Studierenden der Medizin etwas über die großen Schwierigkeiten hinweg zu helfen, die sein Studium vom ersten Beginn an umgeben. Er nimmt Kenntnisse in Physik und Chemie in sich auf und merkt erst im Laufe des weiteren Studiums, daß diese Forschungsgebiete die Fundamente für alle Teile der Biologie und Medizin darstellen. Er lernt Anatomie und erfährt oft erst bei der Lehre der Funktionen, welche Bedeutung die einzelnen morphologischen Ausdrucksformen haben. Er studiert Physiologie und erkennt oft erst am Krankenbett, von welch grundlegender Bedeutung die Kenntnis der Funktionen der einzelnen Organe für die Beurteilung des Zustandes eines solchen ist, d. h. er erfährt immer erst dann, wenn er ein anderes Fach studiert, welche Vorbedingungen erfüllt sein müßten, um nicht an der Oberfläche zu bleiben, sondern in die Tiefe der an ihn herantretenden Probleme zu dringen. Vielfach kommt diese Erkenntnis zu spät! Es fehlt die Möglichkeit, das Versäumte nachzuholen. Vielfach liegt das daran, daß das Studium der einzelnen Gebiete und insbesondere das der Physiologie nicht so betrieben worden ist, wie es erforderlich ist. So, wie sich der Studierende auf das Studium der Physiologie einstellt, wird er später als Arzt Stellung zu den an ihn herantretenden Anforderungen am Krankenbett nehmen. Hat er die Funktionen der einzelnen Organe des Organismus mit der Fülle von Wechselbeziehungen und Ausgleichsmöglichkeiten als Forschender und logisch Denkender in sich aufgenommen, dann wird vor ihm ein plastisches Bild — aus ungezählten Einzelvorgängen zusammengesetzt — der Leistungen des gesamten Körpers erstehen. Er wird jede Krankheit, d. h. jeden Verlauf bestimmter Funktionen unter besonderen Bedingungen, immer wieder erneut als ein Problem ernstester Forschung empfinden und sofort Vergleiche mit unter normalen Verhältnissen sich vollziehenden Leistungen ziehen. Er wird sich erinnern, wie mannigfach die Ursachen für bestimmte Erscheinungen sein können und wird sich fragen, was für Gegenmaßnahmen der Körper von sich aus ergriffen hat, um die Abweichungen in bestimmten Funktionen auszugleichen. Jeder

67273

„Fall“ wird so für den Arzt immer wieder zu einem Problem von höchstem wissenschaftlichen Interesse. Er wird forschen und dann seine Maßnahmen möglichst kausal treffen. Ist jedoch die Lehre der Funktionen der einzelnen Anteile des Organismus ohne tieferes Verständnis „erlernt“ worden, dann wird nie ein Aufstieg zu jenen Höhen möglich sein, auf denen der Arzt mit seinem wundervollen, wissenschaftlich, ethisch und künstlerisch gleich stark ausgezeichneten Beruf unbedingt stehen muß, soll er in überragender Weise der Volksgesundheit dienen. Wissen ist die einzige Macht, die ewige Geltung hat!

Die Leistungen des Organismus lassen sich nicht erlernen, sie müssen durch eindringliches Studium an Hand von Fragen erschlossen werden! Unausgesetzt stehen wir den Fragen: „warum“ und „weshalb“ gegenüber. Es genügt jedoch nicht, in Lehrbüchern oder in der Vorlesung eine Antwort auf diese zu erhalten, vielmehr muß der Studierende erfahren, auf welchem Wege sie gefunden worden ist und vor allem, welcher Grad von Bestimmtheit ihr zukommt. Nur dann, wenn der Studierende der Forschung zu folgen lernt, wenn er erkennt, wo die Grenzen unseres augenblicklichen Wissens sind, und wenn er klar tatsächliche Befunde und sich daran anknüpfende Vorstellungen (Theorien und Hypothesen) von einander abzugrenzen lernt, wird er einen sicheren Boden unter sich haben und nicht erstaunt sein, wenn im Laufe der Zeit scheinbar große — in Wirklichkeit jedoch meistens organisch mit dem bereits Erkannten eng verbundene — Umwandlungen in den gerade herrschenden Anschauungen sich vollziehen. Er wird nicht mit der Zeit die Verbindung mit der Wissenschaft verlieren, weil ihm alles unsicher erscheint, er wird vielmehr ihre Fortschritte miterleben und sich über sie freuen.

Von diesen Gesichtspunkten aus sind die folgenden Vorlesungen aufgebaut. Sie sollen Interesse und Freude an der physiologischen Forschung erwecken und den Weg aufzeigen, wie das Studium der Physiologie betrieben werden soll. Weder kann uns eine Summe von Einzeltatsachen nützen, noch die leider besonders in der Biologie und vor allem in einer Reihe von Gebieten der Medizin so beliebten, außerordentlich anpassungsfähigen Erklärungen, die nach Art eines Dieterichs jedes Schloß öffnen! Positives Wissen ist es, das uns vorwärts bringt. Die Forschung ist etwas Heiliges, Ernstes!

Schon in der Schule sollte die Vorbereitung für das spätere selbständige Studium betrieben werden. Überall sind die großen Zusammenhänge das Wesentliche. Die Weltgeschichte ist totes Wissensgebiet, wenn nicht jedes Ereignis vom Genius der Zeit umwebt ist, und hundertfache Fäden nach allen Richtungen die einzelnen Geschehnisse verankern. In unserem Geiste muß jene Zeit mit ihrem ganzen Inhalt lebendig werden. Das Wirtschaftsleben, die seelische Einstellung der Völker, ihr ganzes

Denken und Fühlen muß vor unserem geistigen Auge aufsteigen und das Skelett der Jahreszahlen und besonderer Ereignisse mit Leben erfüllen! Ganz ebenso liegen die Verhältnisse bei der Geographie! Was hat es für einen Sinn, Flüsse, Städte, Gebirge usw. bei Namen zu kennen, wenn nicht mit jedem Ort und jeder Gegend zahlreiche Assoziationen über Land und Leute, Klimaverhältnisse, Vegetation, Bodenbeschaffenheit, Beschäftigung der Bewohner usw. mit einem Schlage zu Vergleichen führen und alles Gestalt annimmt! In dem Augenblicke, in dem unser Interesse gefangen ist, erschließen sich vor uns Beziehungen zwischen Kultur und Land mit all seinen Eigentümlichkeiten. Es werden Fragen in uns wach gerufen, deren Antwort wir suchen. Damit hat das wahre Studium einer Wissenschaft begonnen. Selbst eine Sprache erscheint uns tot, wenn wir sie nicht im Gebrauch und vor allem in vergleichenden Studien lebendig werden lassen! Pflanzen und Tiere nehmen unser Interesse nicht voll gefangen, wenn wir nur durch genaue Bestimmung ihrer besonderen Merkmale ihre Art und ihren Namen im einzelnen feststellen, vielmehr muß dazu der Komplex der ganzen Fragen über ihre Lebensweise, ihre besonderen Leistungen, ihre Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren usw. treten. Erst dann wird die Nennung eines Pflanzen- oder Tiernamens die Erinnerung an eine Summe interessanter Beziehungen wecken und neue knüpfen helfen. Genau so oder in noch höherem Maße ist all das, was wir erwähnt haben, auf das Gebiet der gesamten Biologie, der Lehre von den Lebensvorgängen, anzuwenden. Jede Einzeltatsache hat erst im Zusammenhang mit dem gesamten Geschehen in den Organismen Bedeutung. Erst dann, wenn die Fäden nach allen Richtungen gesponnen sind, ist das Fundament für die Vergleichung der Funktionen unter normalen mit solchen unter abgeänderten Verhältnissen gelegt.

Keine Vorlesung und kein Lehrbuch kann das in seinen Ausmaßen immer gewaltiger werdende Gebiet der Physiologie auch nur einigermaßen erschöpfen. Es kann von ganz verschiedenen Gesichtspunkten angegangen werden. Unendlich reizvoll ist die allgemeine und die vergleichende Physiologie. Es sei in dieser Richtung auf das von *Hans Winterstein* herausgegebene Handbuch verwiesen. Jede einzelne Organismenart zeigt neben allen Organismen gemeinsamen Zügen Eigenheiten, die unser Interesse fesseln. Ich habe mich in der Hauptsache auf den Menschen beschränkt und die Leistungen seines Organismus darzustellen bemüht. Es ergibt sich dabei ganz von selbst, daß die Pathologie in weitem Ausmaße mit berücksichtigt wird, weil sehr oft Abweichungen von den gewohnten Verhältnissen ein Experiment der Natur darstellen, das uns Einblick in den Verlauf der normalen Funktionen gibt. Ganz besonderen Wert habe ich auf die enge Verknüpfung der Forschungsergebnisse der Physiologie und der Anatomie gelegt. Beide Disziplinen stellen eine Einheit dar. Vielfach

war ich genötigt, um den Umfang des Lehrbuches nicht allzusehr anschwellen zu lassen, mich mit Hinweisen und Anregungen zu begnügen. So ist das so außerordentlich wichtige Gebiet der Vererbung und der Konstitutionslehre nur in den Grundzügen dargestellt. Literaturhinweise sollen dem Lernenden überall da, wo sich ihm Fragen entgegenstellen, die im Lehrbuch nicht ausreichend beantwortet sind, die Möglichkeit des weiteren Studiums eröffnen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind die Zitate gewählt. Überall da, wo es sich um Probleme handelt, die einen gewissen Abschluß gefunden haben, sind nur einige wenige Arbeiten genannt. Finden sich viele Literaturhinweise, dann bedeutet das, daß verschiedene Meinungen um die Vorherrschaft ringen, d. h. die Forschung noch im Flusse ist. Die schwierigste Aufgabe bei der Abfassung des Lehrbuches war die Auswahl der Literatur! Sie nahm die meiste Zeit in Anspruch. Ich hoffe, daß es mir gelungen ist, dem Studierenden einen Führer an die Hand zu geben, der es ihm ermöglicht, alle Einzelfragen durch eigenes Studium weiter zu verfolgen. Würde das Lehrbuch auch nur einige wenige Studierende so fesseln, daß sie über seinen Rahmen hinaus Originalarbeiten zu studieren beginnen, um für diese oder jene Frage an Hand der Quellen eine Antwort zu finden, dann wäre ein Hauptziel der ganzen Arbeit erreicht! Glücklicherweise ist durch vorzügliche Referatenblätter (Chemisches Zentralblatt, Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie) und durch die Ergebnisse der Physiologie (herausgegeben von *Asher* und *Spiro*) und endlich durch die Handbücher der Biochemie und der gesamten Physiologie das Vertiefen in alle Probleme der Physiologie und ein Verfolgen des Fortschreitens unserer Kenntnisse leicht gemacht. Es sei ausdrücklich auf diese so wichtigen Hilfsquellen hingewiesen. Hervorgehoben sei noch, daß das Lehrbuch als eine Fortsetzung desjenigen der physiologischen Chemie (5. Auflage, 1923) gedacht ist. Es wird vielfach auf dieses Bezug genommen, und zwar in der Form, daß auf Band I oder II unter Angabe der in Frage kommenden Vorlesung verwiesen wird.

Das vorliegende Lehrbuch verfolgt noch ein weiteres Ziel! Die Physiologie nimmt im Rahmen der übrigen Gebiete der medizinischen Unterrichtsgegenstände nicht die zentrale Stellung ein, die ihr zukommt. Während die morphologischen Gebiete in allen ihren Teilen ein wohl ausgebautes Fundament im gesamten Lehrgebäude besitzen, hat sich die Physiologie noch nicht allgemein eine gleich gefestigte und anerkannte Stellung erobert. Hoffentlich sind die Zeiten nicht allzufern, in denen jede naturwissenschaftliche Fakultät einen Vertreter der allgemeinen und der vergleichenden Physiologie aufweisen wird, und in denen Lehr- und Forschungsstätten für die verschiedenartigsten Teilgebiete der Physiologie mit ihren verschiedenen Methoden in guter Ausstattung und angepaßt an die

heutige Art der Forschung, mit genügend Arbeitskräften versehen, vorhanden sein werden.

Ein Lehrbuch kann immer nur Stückwerk sein! Es wird nie vollkommen sein. Es gilt dies in ganz besonderem Maße von dem vorliegenden. Es stellt einen Versuch dar, das, was in Vorlesungen einem kleineren Kreise von Zuhörern geboten wird, weiteren Studierenden zugänglich zu machen. Findet die gewählte Form der Darstellung Anklang, dann sollen weitere Teile folgen. Im anderen Falle möge das vorliegende Lehrbuch, das ein Teilgebiet der gesamten Funktionenlehre in abgeschlossener Form darbietet, einen Abschluß bedeuten.

Halle a. S., im Dezember 1924.

Emil Abderhalden.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorlesung 1.

Übersicht über die Ergebnisse der Erforschung der chemischen Vorgänge bei der Verdauung und beim Zellstoffwechsel 1

Vorlesung 2.

Die mechanischen (motorischen) Funktionen des Verdauungsapparates. Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Magen 10

Vorlesung 3.

Die motorischen Funktionen des Verdauungsapparates. Magen (Fortsetzung), Duodenum, Kolon, Rektum 37

Vorlesung 4.

Die sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen. Die Untersuchungsmethoden. Morphologische Erscheinungen während der Sekretbildung. Funktion der Speicheldrüsen 52

Vorlesung 5.

Die sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen (Fortsetzung). Die Funktionen der Magen- und Darmdrüsen 81

Vorlesung 6.

Die sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen (Fortsetzung). Die Sekretion des Pankreassaftes und der Galle. Die Resorption der assimilationsfähigen Chymusbestandteile 102

Vorlesung 7.

Die Funktionen der Leber und der Milz 119

Vorlesung 8.

Das Problem der Inkretion 140

Vorlesung 9.

Die Funktionen der Schilddrüse 160

Vorlesung 10.

Die Funktionen der Schilddrüse (Fortsetzung). Kachexia strumipriva. Morbus Basedowii. Endemischer Kropf. Kretinismus 179

Vorlesung 11.

Epithelkörperchen. Thymus. Lymphoepithelialer Schlundring 196

Seite

Vorlesung 12.

Hypophyse 218

Vorlesung 13.

Epiphyse. Nebennieren 243

Vorlesung 14.

Nebennieren (Fortsetzung). Adrenalsystem. Adrenalin 261

Vorlesung 15.

Die inkretorischen Funktionen der Pankreasdrüse 280

Vorlesung 16.

Die inkretorischen Funktionen der Geschlechtsdrüsen 296

Vorlesung 17.

Die inkretorischen Funktionen der Geschlechtsdrüsen (Fortsetzung). Alterserscheinungen und Funktionszustand der Geschlechtsdrüsen. Welche Zellarten besorgen die Inkretion? 327

Vorlesung 18.

Inkretorische und sekretorische Funktionen der Drüsen des weiblichen Geschlechtsapparates 344

Vorlesung 19.

Die Sekretionstätigkeit der Drüsen des männlichen Geschlechtsapparates. Die mechanischen Vorrichtungen zur Abgabe des Spermas. Der Befruchtungsvorgang. Die Entwicklungsanregung 359

Vorlesung 20.

Probleme der Vererbung. Die *Mendel*schen Spaltungsregeln 375

Vorlesung 21.

Probleme der Vererbung (Fortsetzung). 393

Vorlesung 22.

Die Funktionen der Haut und ihrer Gebilde 413

Vorlesung 23.

Rückblicke und Ausblicke 433

Vorlesung 1.

Übersicht über die Ergebnisse der Erforschung der chemischen Vorgänge bei der Verdauung und beim Zellstoffwechsel.

Bevor wir in die Besprechung der Funktionen der einzelnen Organe des Organismus eintreten, sei im Zusammenhang kurz wiederholt, was wir über die chemischen Vorgänge bei der Verdauung und beim Zellstoffwechsel kennen gelernt haben[1]). Wir werden bei der Betrachtung der Gesamt- und Teilfunktionen der verschiedenen Gewebs- und Zellarten die allen Zellen gemeinsamen Grundfunktionen, wie Resorption, Assimilation, Stoffumsatz, Ausscheidung usw., nicht mehr erwähnen, sofern nicht Besonderheiten vorliegen, wir müssen uns jedoch ständig bewußt bleiben, daß in allen Zellen des Organismus ein Stoffwechsel mit allen seinen mannigfaltigen Vorgängen stattfindet und für jede einzelne Funktion die Grundlage bildet.

Die natürliche Nahrung, sei sie nun dem Pflanzenreich, dem Tierreich oder beiden zugleich entnommen, enthält zahlreiche Nahrungsstoffe. Sie sind in ihrer Art mannigfaltig. Die Mineralstoffe finden sich zum Teil frei, d. h. in Ionen- oder Salzform oder aber gebunden, und zwar eingefügt in organische Verbindungen oder salzartig und ähnlich mit solchen vereinigt. Die organischen Nahrungsstoffe sind bis auf geringe Mengen in zusammengesetzter Form zugegen. Alle Nahrungsbestandteile sind im allgemeinen Zellinhaltsstoffe. Sie haben in Zellen ganz bestimmte Funktionen erfüllt. Wir übernehmen die Zellen bald lebend, bald abgetötet und zumeist mehr oder weniger eingreifend verändert durch allerlei Eingriffe, wie z. B. Kochen. Im ersteren Falle führen wir uns mit den Zellen zugleich ihren Fermentapparat zu. Manche dieser Fermente dürften im Verdauungskanal den Abbau einzelner zusammengesetzter Verbindungen fördern.

Obwohl es sehr verschiedenartig zusammengesetzte Kohlehydrate insbesondere im Pflanzenreich gibt, ferner die Fette, Phosphatide und vor allem die Eiweißstoffe eine sehr mannigfaltige Zusammensetzung und Struktur besitzen, ist die Zahl der am Aufbau dieser Verbindungen beteiligten Bausteine recht klein. Bei ihrem Abbau unter Wasseraufnahme ergeben sich im großen und ganzen stets dieselben einfachsten Verbindungen. Bei den Polysacchariden stoßen wir in der Hauptsache auf Traubenzucker (Glukose), bei den Fetten auf Glyzerin und Fettsäuren,

[1]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden:* Lehrbuch der physiologischen Chemie. Bd. I. 5. Aufl. 1923. Bei den weiteren Hinweisen sind nur Band und Vorlesung angegeben.

bei den Phosphatiden kommen noch Phosphorsäure und Oxyäthylamin bzw. Cholin hinzu. Die Eiweißkörper liefern alle die gleichen Bausteine, nämlich Aminosäuren, sofern wir von einigen wenigen Ausnahmen, bei denen einzelne davon fehlen, absehen. Hinzu kommen dann noch Proteide, d. h. Verbindungen, die aus Eiweiß und anderen Substanzen zusammengesetzt sind. Auch hier treffen wir auf gleichartige Bausteine, ob wir nun z. B. Kernstoffe — Nukleoproteide — aus Pflanzenzellen oder Tierzellen spalten, immer wieder finden wir Phosphorsäure, Kohlehydrat, Purin- und Pyrimidinbasen als Bausteine. Die unendliche Mannigfaltigkeit der organischen Zellbestandteile ist nicht dadurch bedingt, daß für jede besondere Verbindung einer bestimmten Körperklasse besondere Bausteine verwendet werden, vielmehr wird die besondere Struktur einerseits durch die verschiedene Art der Verknüpfung der Bausteine unter einander und ferner durch die verschiedene Reihenfolge, in der diese sich folgen, bedingt. Ferner kann die Zelle durch ein verschiedenes Mischungsverhältnis gleichartiger Verbindungen Produkte entstehen lassen, die besondere Eigenschaften besitzen.

Wir müssen uns stets vor Augen halten, daß die aufgenommene Nahrung mit ihren ganz spezifisch gebauten Nahrungsstoffen gar nicht in unseren Organismus hineinpaßt. So wenig die Bodenbakterien ohne mehr oder weniger tiefe Eingriffe die Stoffwechselendprodukte des tierischen Organismus, ferner die tierischen und pflanzlichen Leichen benützen können, und endlich auch die Pflanzenwelt mit Ausnahme von Kohlensäure und Wasser keine Produkte der Tierwelt verwenden kann, ohne daß zuvor eben durch die genannte Bodenfauna ein tiefgehender Abbau aller organischen und organisch-anorganischen Verbindungen eingetreten ist, kann der tierische Organismus die Beziehung zwischen den Bestandteilen der Nahrung und denjenigen seiner Zellen direkt knüpfen. Im Prinzip muß jeder Organismus — handle es sich nun um eine Einzelzelle oder um Organismen mit vielen Zellen und Organen — das ihm von der Natur als Nahrung dargebotene Material in einen bestimmten Zustand bringen. Es müssen Baustoffe für die Zellen erzeugt werden. Auf diese sind die einzelnen Zellarten mit ihrem ganzen Fermentapparat eingestellt.

Die einzeln lebenden Organismen gehen von ganz bestimmten Baustoffen aus. Wollen wir z. B. Bakterien im Reagenzglas züchten, dann müssen wir ihnen oft ein ganz bestimmtes Material als Nahrung bieten. Es gibt z. B. Lebewesen, die unbedingt bestimmter Peptone bedürfen, wieder andere verlangen Aminosäuren, noch andere gehen von Ammoniak, Salpeter usw. aus. Es ist eine außerordentlich reizvolle Aufgabe, jeder einzelnen Zellart abzulauschen, von welchen Abbaustufen bestimmter Nahrungsstoffe aus sie ihre Synthesen beginnt.

Bei jenen Organismen, in denen Zellen sich zu Organen mit besonderen Aufgaben zusammengefunden haben, treffen wir auf Einrichtungen gleicher Art mit dem Zweck, die aufgenommene Nahrung in einen Zustand zu bringen, von dem aus jede einzelne Körperzelle ihre besonderen Leistungen vollziehen kann. Es handelt sich um die in der Tierreihe aufsteigend sich mehr und mehr entwickelnde und von Fall zu Fall der Nahrungsart angepaßte Organisation eines mit dem Aufnahmeorgan der Nahrung unmittelbar verknüpften Verdauungsapparates. In ihn ergießen sich Sekrete — Verdauungssäfte —, die, mit Fermenten ausge-

stattet, die in Frage kommenden, zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffe unter Wasseraufnahme zerlegen. Dabei geht die Eigenart des Baus der betreffenden Verbindungen vollkommen verloren. Im wesentlichen entstehen ohne Zweifel die Bausteine der erwähnten Nahrungsstoffe. Sie kommen zur Resorption und stehen nunmehr den einzelnen Körperzellen zu den verschiedensten Zwecken zur Verfügung. Von ihnen aus kann die Synthese von zusammengesetzten Verbindungen ausgehen, sie können aber auch durch weiteren Abbau ihre Zugehörigkeit zu einer bestimmten Klasse von Verbindungen verlieren und in Stoffe übergeführt werden, die auch von andersartigen Bausteinen einer anderen Klasse von organischen Nahrungsstoffen herstammen können. Das Drei- und Zweikohlenstoffsystem weist solche Verbindungen auf — es sei z. B. an die Brenztraubensäure, $CH_3 . CO . COOH$, den Azetaldehyd, $CH_3 . C\begin{matrix}O\\H\end{matrix}$, erinnert —, die einerseits aus ganz verschiedenen Verbindungen hervorgehen und andererseits unter Kondensation usw. Beziehungen zu einer ganzen Reihe hochmolekularer, zusammengesetzter Verbindungen der verschiedensten Art knüpfen können. Solche und ähnliche Verbindungen bilden das Ausgangsmaterial zur Herstellung mannigfaltiger Stoffe, die zum Teil als Sendboten ganz bestimmte Funktionen vermitteln bzw. auslösen.

Wenn wir nun auch der Ansicht sind, daß die fermentativen Vorgänge im Verdauungsschlauch bewirken, daß die spezifisch zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffe ihren Zell- und Artcharakter verlieren und in ein indifferentes Gemisch von in der Hauptsache gleichartigen Abbaustufen zerfallen, wodurch gleichzeitig veranlaßt wird, daß die Körperzellen stets ein einheitliches Material zur weiteren Verarbeitung erhalten und ihrerseits nicht mit ihrem Fermentapparat auf von der Art der Nahrung abhängige Verbindungen zusammengesetzter Art eingerichtet zu sein brauchen, so darf dennoch nicht übersehen werden, daß jede Tierart im Verdauungskanal Besonderheiten zeigen kann. Man darf nicht schematisieren. Schon ein Blick auf das Verhalten der Einzelligen zeigt, daß jede Zellart Eigentümlichkeiten in der Zubereitung der Nahrung aufweist. Es wäre verkehrt, anzunehmen, daß die Verdauung jedes mit einem Verdauungsapparat ausgezeichneten Organismus genau in der gleichen Weise verläuft. Schon die Art der Nahrung bewirkt Besonderheiten. Sie kommen auch, wie wir bald erfahren werden, im anatomischen Bau des ganzen Verdauungskanales zum Ausdruck. Dazu kommt, daß im Darme beständig Mikroorganismen anwesend sind. Sie greifen in die ganzen Verdauungsvorgänge ein und bauen mit ihren Fermenten manches Produkt der Tätigkeit der eigentlichen Verdauungsfermente in für sie charakteristischer Weise ab. Wir wissen ganz genau, daß die Zusammensetzung der sogenannten Darmflora von der Art der Nahrung und manchen besonderen Bedingungen im Darmkanal selbst abhängig ist. Ferner ist uns bekannt, daß sie einen tiefgehenden Einfluß auf die Verdauung selbst ausüben kann. Leider sind unsere Kenntnisse in dieser Richtung vorläufig noch mehr allgemeiner Natur. Es lohnt sich hier tiefer zu schürfen!

Es ist durchaus möglich, daß nicht jede Tierart die zusammengesetzten organischen Verbindungen restlos bis zu den Bausteinen im Darmkanal zerlegt. Es kann wohl der Fall sein, daß aus uns noch unbekannten Gründen in den Abbauvorgängen artspezifische Eigentümlichkeiten vor-

handen sind. Auch hier ist noch ein weites, allerdings sehr schwieriges Feld der Forschung offen! Wir deuten diese Möglichkeiten nur an, um zu verhüten, daß eine prinzipiell festgelegte Deutung des Wesens der Verdauungsvorgänge in allen Einzelheiten ohne weiteres verallgemeinert wird.

Mit der Verdauung im Duodenum und dem übrigen Dünndarm geht die Resorption bestimmter Abbaustufen einher. Es kommt nicht nur darauf an, daß durch tierische Membranen diffundierbare, d. h. nicht mehr im kolloiden Zustand befindliche Produkte entstehen, vielmehr ist die Aufnahme von Seiten der Darmwandzellen von der Natur der gebildeten Stoffe abhängig. So wird z. B. Rohrzucker nicht aufgenommen, wohl aber werden seine Bausteine resorbiert. Eine spezifisch eingestellte Durchlässigkeit der Grenzschichten der das Darmrohr innen auskleidenden Zellen ist maßgebend für den Einlaß bestimmter Verbindungen in das Innere des Organismus. Wie weit bei der Resorption Leukozyten mitwirken, ist noch nicht genau bekannt. Sicherlich spielen sie dabei eine Rolle. Ihre Bedeutung für die Vermittlung des Stofftransportes und -austausches innerhalb des gesamten Zellstaates ist noch viel zu wenig gewürdigt. Es sei unter anderem darauf hingewiesen, daß das Blutplasma stets vollständig frei von Eisen gefunden wird, obwohl ohne jeden Zweifel ständig solches auf dem Transport von den Resorptionsstellen im Darm nach den verschiedensten Zellen und von solchen auf dem Wege zur Ausscheidungsstätte im Dickdarm sich befindet. Es muß somit das Eisen bisher noch nicht restlos aufgeklärte Transportmittel besitzen. Gewiß gehören dazu Leukozyten.

Jene Stoffe, die den Weg der Pfortader einschlagen, unterliegen zunächst in der Leber in quantitativer und vielfach auch qualitativer Hinsicht Veränderungen. Manche Produkte werden wenigstens vorübergehend festgehalten. Es kommt z. B. zur Speicherung von Traubenzucker in Form von Glykogen, große Mengen von Wasser können zurückgehalten werden. Es wird Eiweiß gebildet und abgelagert. Manche Produkte, wie z. B. Phenol und Kresol werden an Schwefelsäure oder auch Glukuronsäure gekuppelt. Indol wird zu diesem Zwecke in Indoxyl übergeführt. Wir werden später im Zusammenhang die Funktionen der Leberzellen betrachten. Hier sei nur angedeutet, daß die Leber in gewissem Sinne eine Sortierstelle und damit zugleich ein Schutzorgan darstellt. Sie legt sich zwischen Pfortader- und allgemeinen Kreislauf. Manche Produkte, wie z. B. die aus resorbiertem Alkohol (Glyzerin) und Fettsäuren aufgebauten Fette, umgehen zum größten Teil die Leber. Sie schlagen den Lymphweg ein und gelangen durch den Ductus thoracicus in den allgemeinen Blutkreislauf.

Den Zellen werden auf dem Blut- und Lymphwege ständig gleichartige, bluteigen gewordene Verbindungen zugeführt. Sie bauen aus Aminosäuren zelleigene Proteine und auch Umsatzeiweißstoffe auf. Viele Zellarten bilden Glykogen. Es wird Reservefett und auch zelleigenes Fett aufgebaut. Es entstehen da, wo es erforderlich ist, Kernstoffe, Phosphatide spezifischer Struktur, Cholesterinester usw.

Bestimmte Zellarten erzeugen aus dem ihnen zur Verfügung gestellten Materiale spezifisch zusammengesetzte, auf bestimmte Funktionen eingestellte Sekret- bzw. Inkretstoffe. Alle diese Produkte vollziehen außerhalb des Entstehungsortes für bestimmte Funktionen unentbehrliche Prozesse,

ja vielfach sind sie lebenswichtig. Es handelt sich allgemein um Stoffe, die in kleinen und kleinsten Mengen richtunggebend für den Ablauf bestimmter Vorgänge sind. Ihnen sind an die Seite jene bisher noch unbekannten Nahrungsstoffe zu stellen, die allgemein unter den Namen Vitamine, Nutramine, akzessorische Nahrungsstoffe, Ergänzungsstoffe usw. bekannt sind. Sie stammen aus der Nahrung. Es liegt in gewissem Sinne eine Wechselbeziehung vor, die über den einzelnen Organismus hinausgeht und die gesamte Organismenwelt zu einer Einheit verknüpft. Nicht nur die einzelne Zelle innerhalb des Organismus ist abhängig von Sendboten (Inkretstoffen, Hormonen), die von anderen Zellarten des gleichen Zellstaates hervorgebracht werden, vielmehr ergibt sich noch eine Abhängigkeit über das Individuum hinaus. Sie wird durch die Nahrung vermittelt. Auf der einen Seite liefert sie uns Baustoffe und auf der anderen Energie. Diese letztere ist umgewandelte Sonnenenergie! Außerdem führen wir mit der natürlichen Nahrung unserem Organismus in kleinen Mengen bisher noch unbekannte Stoffe zu, die in mannigfaltiger Weise spezifische Wirkungen entfalten. In irgend einer Weise sind sämtliche Organismenarten der Welt durch die Ernährung und den Stoffwechsel mit einander verknüpft.

Die Zellen erschließen sich die in der organischen Nahrung enthaltene Energie durch Abbauvorgänge. Nirgends kommt es zum plötzlichen Zerfall in Stoffwechselendprodukte, vielmehr vollzieht sich die Zerlegung stufenweise. Ohne jeden Zweifel hat jedes der entstehenden Zwischenprodukte eine bestimmte Bedeutung innerhalb der Zelle. Man kann von Endokretstoffen sprechen und darunter alle jene Stoffe zusammenfassen, die an Ort und Stelle ihres Entstehens bestimmte Funktionen erfüllen, sei es auch nur, daß ihr Auftreten die nächste Stufe des Abbaus oder Umbaus bedingt. Durch den stufenweisen Abbau kommt es zur bruchstückweisen Infreiheitsetzung des Energieinhaltes der einzelnen Verbindung. Er wird in Form von Wärme und als Arbeitsenergie verwendet. Daneben dürften noch andere Energieformen eine Rolle spielen. Die Muskelzellen verwenden die chemische Energie direkt zu ihren spezifischen Leistungen.

Die Stoffwechselendprodukte gehen in das Blut über und werden in diesem den Ausscheidungsstätten zugeführt. Die Kohlensäure verläßt den Organismus durch die Lungen (Kiemen, Haut), die gelösten, festen Produkte werden durch die Nieren und zum Teil durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden. Die Haut spielt im allgemeinen als Ausscheidungsorgan für Stoffwechselendprodukte keine wesentliche Rolle.

Das Studium der im Harn erscheinenden Produkte hat ergeben, daß neben Wasser und Mineralstoffen bestimmter Art stets organische, noch Energie mit sich führende Produkte vorhanden sind. Sie lassen sich fast restlos auf den Umsatz von Eiweiß bzw. dessen Bausteinen zurückführen. Ferner treffen wir auf Verbindungen, die in innigem Zusammenhang mit bestimmten Bausteinen von Nukleinsäuren stehen. Was die ersteren Produkte anbetrifft, so finden wir bei bestimmten Tierklassen — Säugetiere, Fische, Amphibien — Harnstoff als wesentlichstes Stoffwechselendprodukt des Aminosäurestoffwechsels neben Kohlensäure und Wasser. Das Diamid der Kohlensäure ist bei den nahe verwandten Reptilien und Vögeln durch Harnsäure ersetzt. Diese Verbindung geht außerdem noch aus Purin-

basen — Bausteine der Nukleinsäuren — hervor. Manche Substanzen des Harnes verraten uns bestimmte Vorgänge. So sagen uns im allgemeinen Produkte, wie Phenol, Kresol, Indoxyl — gekuppelt an Schwefelsäure und Glukuronsäure — aus, daß im Dünndarm Mikroorganismen bestimmte Aminosäuren — Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan — angepackt und verwandelt haben. Andere Verbindungen, wie Kreatinin, weisen auf Vorgänge in Muskelzellen hin. Wieder andere zeigen uns, daß jede Tierart in leicht erkennbarer Weise Besonderheiten in der Verarbeitung einzelner Verbindungen und in der Durchführung ihres Abbaues aufweist. Vielfach handelt es sich nur um quantitative Unterschiede, oft sind sie aber auch qualitativer Art. Es sei an die Bildung der Kynurensäure, des Urokanins usw. erinnert. Daß in der Zusammensetzung des Harns sich die Art und Menge der aufgenommenen Nahrung und der Umfang des Stoffwechsels widerspiegelt, ist selbstverständlich. Das Studium seiner Inhaltsstoffe und vor allem auch seiner Reaktion, ferner seiner quantitativen Zusammensetzung vermag uns namentlich auch in pathologischen Fällen einen tiefen Einblick in bestimmte Störungen von Ausgleichsvorgängen zu geben.

Beständig verursachen Stoffwechselvorgänge, daß an einzelnen Stellen des Organismus, bald da, bald dort sich Veränderungen des augenblicklichen physikalisch-chemischen Milieus vollziehen. Würden nicht ununterbrochen feinste Regulationsmechanismen einsetzen, dann wäre es undenkbar, daß in den Zellen und in den Gewebsflüssigkeiten innerhalb enger Grenzen eine bestimmte Reaktion und eine bestimmte Konzentration an den einzelnen Stoffen zäh festgehalten werden kann. Der osmotische Druck ist infolgedessen in Zellen und Gewebsflüssigkeiten nur geringen Schwankungen unterworfen, obwohl während der Verdauung ständig neue Stoffe in das Blut einströmen, und ferner fortgesetzt Produkte dieses verlassen, sei es, daß eine Aufnahme von solchen durch Zellen stattfindet, sei es, daß Substanzen dem Körper durch die Ausscheidungsorgane endgültig entzogen werden. Wir werden bei der Besprechung bestimmter Organe auf besondere Einrichtungen stoßen, die alle im Dienste einer Einstellung aller Anteile des Organismus auf ein in chemischer, physikalischer und physikalisch chemischer Hinsicht in engen Grenzen festgelegtes Milieu stehen. Zeigen sich Abweichungen, versagt der eine oder andere Regulationsmechanismus, dann ergeben sich sofort Störungen. Wir wissen aus den Erfahrungen des Reagenzglasversuches, wie sehr der Ablauf bestimmter Reaktionen von bestimmten Bedingungen abhängig ist. Sind sie nicht gewährleistet, dann treten ganz andere Reaktionsprodukte, als die erwarteten auf, oder aber die Reaktion kommt überhaupt nicht in Gang.

In den Zellen selbst müssen an Ort und Stelle unausgesetzt Mechanismen wirksam sein, die jeder größeren Verschiebung in den Bedingungen des Zellinhaltes rechtzeitig vorbeugen. Es kommt niemals in der tätigen Zelle zu einem bleibenden Gleichgewichtszustand. Bald schlägt das Pendel etwas nach dieser, bald nach jener Richtung aus. Immer wird es jedoch wenigstens momentan in den Gleichgewichtszustand zurückgeholt. Unterdessen hat jedoch schon eine Reaktion in anderer Richtung eingesetzt und so fort. Man stelle sich nur vor, was es bedeutet, wenn ein hochmolekulares, z. B. im kolloiden Zustand befindliches Produkt zum Abbau kommt. Es entstehen zahlreiche neue Moleküle und vielleicht zugleich auch Ionen, die

alle auf den osmotischen Druck großen Einfluß haben. Trotzdem schwankt dieser nur unbedeutend. Der umgekehrte Vorgang vollzieht sich, wenn osmotisch so wirksame Produkte, wie z. B. Aminosäuren, zu Eiweiß zusammengefügt werden, oder aus Glukosemolekülen Glykogen hervorgeht.

Auch das annähernde Gleichbleiben der Körpertemperatur bei den Gleichwarmblütern hat eine sehr hohe Bedeutung. Wir wissen, daß der zeitliche Verlauf der Reaktionen in engstem Zusammenhang mit der Temperatur, bei der sie sich vollziehen, steht. Daß die Körpertemperatur nur unwesentliche Schwankungen zeigt und im großen und ganzen zäh festgehalten wird, bedeutet, daß der gesamte Stoffwechsel in fein abgestufter Weise reguliert sein muß.

Es ist eine reizvolle Aufgabe, in der ganzen Tierreihe die Entwicklung der einzelnen Regulationsmechanismen und ihre Zuverlässigkeit zu studieren. Wir treffen zunächst auf die Wechselwarmblüter: Fische, Amphibien, Reptilien. Innerhalb dieser Klassen von Organismen stoßen wir auf mancherlei Eigentümlichkeiten, die zu denken geben. Wohl am eingehendsten ist der Frosch untersucht. Er ist biologisch keine Einheit! Der Winterfrosch und der Sommerfrosch verhalten sich in vieler Beziehung, wie zwei ganz verschiedene Tiere. Die Zusammensetzung des Blutes ist bei beiden eine ganz verschiedene. Nervus parasympathicus und sympathicus zeigen ein ganz verschiedenes Verhalten. Die Durchlässigkeit vieler Zellen gegenüber bestimmten Stoffen ist bei Winter- und Sommertieren verschieden. Es findet beim Übergang des Winter- in das Sommertier und umgekehrt eine völlige Umstellung des ganzen Organismus statt. Bei den Kröten sind die Verhältnisse im großen und ganzen gleich und doch in Einzelheiten verschieden. Es wäre von Interesse die gesamte Gruppe der Wechselwarmblüter nach dieser Richtung zu untersuchen. Gewiß hat diese tief greifende Umstellung des Organismus eine tief gehende biologische Bedeutung. Bei den Vögeln und Säugetieren treffen wir auf Organismen, die eine bestimmte Körpertemperatur festzuhalten versuchen. Je nach der Tierart treffen wir in der Ausbildung der Regulationsmechanismen auf große Unterschiede. Vögel zeigen hohe Körpertemperaturen, die jedoch nicht ganz unabhängig von der Außentemperatur sind. Bei den eine fachsten Säugetieren treffen wir auf noch außerordentlich unvollkommen-Einrichtungen für die Wärmeregulation. Aber selbst Tiere, wie z. B. Mäuse, zeigen eine recht erhebliche Abhängigkeit von der Temperatur der Umgebung. Der Ausdruck Gleichwarmblüter ist somit vielfach nicht ganz zutreffend!

Temperatur, osmotischer Druck, Reaktion usw. sind nur einzelne, mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden einstweilen nur in ihren Auswirkungen, jedoch nicht in allen feinen Einzelheiten der ohne Zweifel ununterbrochen vorhandenen Schwankungen verfolgbare Erscheinungen neben vielen. Wir wissen, daß in den Zellen und in den Gewebsflüssigkeiten sich unausgesetzt Wechselbeziehungen mannigfaltigster Art betätigen, die in feinster Weise auf einander abgestimmt sein müssen, und für die wir leider einstweilen nur Hinweise erbringen können. Wir meinen die Beziehungen der im kolloiden Zustand befindlichen Zellinhaltsstoffe zu einander, zu den übrigen Bestandteilen der Zelle und insbesondere zu den Elektrolyten und Ionen. Auch diese selbst stehen wieder in mannigfachen Beziehungen untereinander folgenschwerster Art. Wir können einstweilen nur ahnen,

jedoch noch nicht darstellbar erfassen, was sich im Zellinhalt fortwährend vollzieht. Hinzu kommt noch, daß ohne Zweifel manches Phänomen, wie z. B. die Adsorption, noch gar nicht in seinem Wesen restlos erkannt ist. Ferner läßt uns die moderne Entwicklung der Chemie und Physik des Atombaus ahnen, daß auch für das biologische Verständnis mancher Zellvorgänge sich neue Wege und Vorstellungen der Erkenntnis anzubahnen beginnen. Ebenso verfolgen wir mit größtem Interesse manche Wandlung bisheriger Vorstellungen auf dem Gebiete der Lösungsvorgänge — Beziehung des Lösungsmittels zum gelösten Stoff —, der Lehre von Valenzen — Nebenvalenzen — usw. Es wird die Zeit kommen, in der alle modernen Gesichtspunkte der in so überaus lebhafter Entwicklung begriffenen Grundwissenschaften Physik und Chemie befruchtend in die biologische Forschung eingreifen werden. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß bei genauerer Kenntnis des Zustandes der einzelnen Atomgruppen in Lösungen mancher Stoffwechselvorgang, den wir jetzt in Formeln zu fassen suchen, und der uns infolgedessen als außerordentlich kompliziert erscheint, sich als viel einfacher herausstellen wird. Einstweilen stecken wir noch tief in alt überlieferten Vorstellungen. Ein Ersatz für sie ist noch nicht da. Wir erkennen jedoch deutlich, daß die Stunde nicht fern ist, in der auch die biologische Forschung ihre „Evolution" vollziehen wird. Tatsachen werden bleiben, gar manche Theorie und Vorstellung wird jedoch fallen. Immer näher werden wir an das Wesen der Lebensvorgänge herankommen! Ob wir sie wohl je ganz meistern können, ist eine zur Zeit nicht zu beantwortende Frage.

Bei allen Stoffwechselvorgängen, seien es nun solche, die vorbereitend wirken, wie der Verdauungsvorgang, seien es nun eigentliche Zellprozesse, spielen Fermente eine entscheidende Rolle. Wir kennen sie leider trotz aller Bemühungen und großer Fortschritte der Fermentforschung der letzten Zeit als reine Substanzen immer noch nicht. Ihre Anwesenheit erkennen wir an ihren Wirkungen. Immer wieder tauchen Meinungen auf, die den Fermentwirkungen keine besonderen Substanzen zugrunde legen. Es ist an die Entstehung von Schwingungen gedacht worden, die Moleküle zum Zerfall bringen sollen. Man dachte auch an noch unbekannte Kräfte, die in Oberflächenschichten von in einem besonderen kolloiden Zustand befindlichen Teilchen zur Wirkung kommen sollten. Alle diese Ideen zeigen eindeutig, daß die Fermente als chemische Individuen noch ungenügend bekannt sind. Je mehr Vorstellungen bestimmte Lebensvorgänge und Funktionen umgeben, um so deutlicher erkennt man, daß Lücken in unseren Kenntnissen vorhanden sein müssen.

Jede Zelle verfügt über eine Reihe von Fermenten. Sie sind bei mannigfachen Vorgängen beteiligt. Sie spalten zusammengesetzte organische Verbindungen unter Wasseraufnahme. Sie wirken bei Synthesen — Zusammenfügung von Verbindungen unter Wasserabspaltung — mit. Sie sind ohne Zweifel bei den so wichtigen Oxydationsvorgängen direkt oder indirekt beteiligt. Sie beschleunigen im Gang befindliche Reaktionen. Darüber hinaus vermögen sie ohne Zweifel bestehende Gleichgewichte direkt zu stören. Es spricht vieles dafür, daß sie direkte Beziehungen zu dem Substrat, das sie zu verändern vermögen, anknüpfen.

Die Fermente sind in ihrer Wirkung sehr stark von den vorhandenen Bedingungen abhängig. Sollen sie im richtigen Moment mit ihrem

Einfluß einsetzen können, so müssen in der Zelle alle erforderlichen Vorbedingungen erfüllt sein. Wohl kaum ein anderer Vorgang erhellt so deutlich die große Bedeutung der Selbstregulation in jedem einzelnen Falle innerhalb der tätigen Zelle. Wir finden oft in Zellen Ferment und Substrat, auf das dieses eingestellt ist, neben einander, ohne daß etwas geschieht. In einem bestimmten Moment beginnt die Einwirkung. Was ist geschehen? Haben sich die zur Fermentwirkung notwendigen Bedingungen eingestellt? Ist das bisher inaktive Ferment aktiviert worden, oder hat das Substrat eine Veränderung erfahren, die es dem Angriff des Fermentes zugänglich macht? Waren Ferment oder Substrat oder beide in Beziehung zu irgend einem anderen Zellinhaltsstoff getreten, und waren dadurch beide von einander getrennt? Wir wissen es nicht. Wir ahnen jedoch auch hier, was für feine und feinste Regulationsmechanismen unausgesetzt in den Zellen an der Arbeit sein müssen, um die so unendlich mannigfachen und zahlreichen Vorgänge von Moment zu Moment zu beherrschen.

Bei der Besprechung der Verdauungsvorgänge haben wir uns nicht darum gekümmert, in welcher Art und Weise die Verdauungssäfte zur Abscheidung kommen. Wir gingen von ihrer Anwesenheit aus. Wir müssen uns nun der Frage zuwenden, ob diese fermenthaltigen Säfte fortwährend zur Stelle sind, oder aber, ob ihre Abgabe an bestimmte Bedingungen geknüpft ist. Ferner interessiert uns, ob eine Anpassung der Verdauungssäfte in quantitativer und auch qualitativer Weise an die Art der im Magendarmkanal vorhandenen Nahrung stattfindet. Wir haben uns ferner nicht darüber unterhalten, wie die Nahrung im einzelnen in der Mundhöhle behandelt wird, wie sie zum Ösophagus und von da in den Magen gelangt. Es interessiert uns ferner, zu erfahren, wie der unter der Wirkung der Verdauungssäfte sich bildende Speisebrei in den Darm übergeführt wird, kurz und gut, wir möchten die sekretorischen und mechanischen Funktionen des Verdauungsapparates genauer kennen lernen.

In unmittelbarem Zusammenhang mit diesen Problemen steht die Frage nach der Funktion jenes Organes, durch das die meisten der resorbierten, bei der Verdauung entstandenen Produkte hindurch müssen, nämlich der Leber. Zugleich möchten wir etwas über die Abgabe der Galle erfahren.

Allen diesen Problemen wollen wir uns in den nächsten Vorlesungen zuwenden.

Vorlesung 2.

Die mechanischen (motorischen) Funktionen des Verdauungsapparates.

Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Magen.

Das Tier nimmt die Nahrung in dem Zustand auf, in dem sie sich in der Natur vorfindet. Der Herbivore verzehrt in der Regel die noch lebensfrischen Pflanzen. Der Körnerfresser übernimmt keimfähiges Material. Der Karnivore verzehrt in der Regel den zur Nahrung bestimmten Organismus lebenswarm. Daneben gibt es freilich Tiere, die unter ganz normalen Verhältnissen abgestorbene Pflanzenteile fressen. Es gibt Fleischfresser, die von in Zersetzung übergegangenem Fleisch sich ernähren. Der Mensch nimmt eine Sonderstellung ein. Er bereitet sich den größten Teil seiner Nahrung in besonderer Weise zu.

Wir wollen gleich vorausschicken, daß die Einrichtungen des gesamten Verdauungsapparates in vieler Beziehung der Art der Nahrung, die in der Regel aufgenommen wird, angepaßt sind. Wir finden bei den Tieren, die sich von Blättern, Stengeln usw. ernähren, ein ganz charakteristisch ausgebildetes Gebiß. Es sind in erster Linie jene Zähne sehr bedeutend entwickelt, die bei der mechanischen Zerkleinerung der Nahrung durch Zerreiben und Zerquetschen eine große Rolle spielen, nämlich die Backenzähne. Sie besitzen breite Kauflächen (Abb. 1 u. 2). Die Entwicklung der übrigen Zahnarten tritt stark zurück, ja es können bestimmte Zähne ganz fehlen. Wir treffen nicht nur auf eine ganz allgemeine Anpassung der Beschaffenheit und Ausbildung der Zähne an die Nahrung, sondern auch eine spezielle. Der Körnerfresser zeigt Besonderheiten gegenüber dem Blattfresser usw. Der allgemein gebräuchliche Name Herbivore umfaßt in Wirklichkeit nicht die Gesamtheit jener Tiere, die sich von Produkten der Pflanzenwelt ernähren.

Die Pflanzen und ihre Organe und Produkte sind durch den Gehalt an schwer angreifbaren Bestandteilen — Zellulose- und Hemizellulosearten — ausgezeichnet. Für diese Kohlehydrate (Polysaccharide) besitzt der tierische Organismus mit wenig Ausnahmen (Wirbellose) keine Fermente, die ihren Abbau herbeiführen können. Es sind Mikroorganismen bestimmter Art, die im Darmkanal und bei manchen Tieren auch schon in den vor dem Magen liegenden, besonderen Einrichtungen (Kropf, Vormägen) die genannten Polysaccharide unter Wasseraufnahme zum Zerfall bringen. Je feiner zerteilt die Zellulose und die ihr nahe stehenden Kohle-

hydrate den Fermenten jener Mikroorganismen dargeboten werden, und je mehr ihre physikalische Beschaffenheit (Lockerung durch Quellung und dergleichen) den Eintritt der Fermente in die Substratmassen erleichtert, um so umfassender kann ihr Abbau sich vollziehen, und um so besser kann die Ausnützung der Nahrung vor sich gehen. Nicht nur diejenige der Zellulose wird erhöht, vielmehr wird auch mancher andere Nahrungs-

Abb. 1.

Pflanzenfresser.

Abb. 2.

Nagetier.

bestandteil, der von Zellulose umschlossen und zum Teil auch nur in ihr aufgenommen ist, frei gelegt und dadurch dem Verdauungsvorgang leichter zugänglich[1]).

Der Kauvorgang, auf den wir gleich zu sprechen kommen, dient unter anderem der Vorbereitung der Nahrung im Sinne einer Erleichterung der chemischen Eingriffe der Verdauungssäfte. Der Pflanzenfresser kaut die Nahrung besonders ausgiebig. Interessant ist der Umstand, daß auch das Kiefergelenk in seiner Beweglichkeit eng an die Art der Nahrung angepaßt ist. Beim Pflanzenfresser ermöglicht die ganze Art seiner Ausbildung eine ganz beträchtliche seitliche Bewegung. Es kommen ausgiebige Malbewegungen beim Kauen zustande. Lebhaftes Interesse haben von jeher die besonderen Einrichtungen bei den Wiederkäuern erweckt. Wir haben bei diesen Tieren die Möglichkeit der wiederholten Durchkauung

[1]) Vgl. hierzu die Beobachtungen von *W. Biedermann, Pflügers* Archiv. **174**. 358 (1918).

des gleichen Bissens. Die aufgenommene Nahrung wird zerkleinert, verschluckt und dann wieder hochgebracht. Wie oft ein Bissen wieder aufsteigt und erneut gekaut wird, ist schwer feststellbar, es besteht jedoch kein Zweifel darüber, daß das recht oft der Fall sein kann.

Sowohl der Kropf als auch andere Einrichtungen, wie die dem eigentlichen „Verdauungsmagen" vorgelagerten Vormägen (bei manchen Tieren treffen wir nur auf einen Vormagen oder auch nur auf einen besonders ausgebildeten, nicht mit verdauenden Säften ausgestatteten Anteil einer einzigen Magenhöhle) dienen nicht nur dem Aufbewahren von Nahrung, vielmehr wird diese in weitgehender Weise beeinflußt. Sie ist während des Kauens mit Speichel durchtränkt worden. Dieser enthält auf bestimmte Kohlehydrate eingestellte Fermente. Sie beginnen ihre Tätigkeit. Zugleich lockert sich unter dem Einfluß der feuchten Wärme das Gefüge der aufgenommenen Nahrungsanteile. Es kommt zur Quellung. Weiterhin finden sich immer Mikroorganismen, die mittels ihrer Fermente Verdauungsvorgänge einleiten. Endlich enthalten die Zellen der Nahrung eigene Fermente, die unter den vorhandenen Bedingungen in gewissem Sinne von innen heraus den Abbau der zusammengesetzten Zellbestandteile eröffnen[1]. Alle diese Vorgänge sind von größter Bedeutung, insbesondere für die Aufschließung und Ausnutzung der Zellulose.

Beim reinen Fleischfresser stoßen wir auf ganz andere Verhältnisse. Bei ihm spielt das Kauen keine große Rolle. Sein Gebiß besitzt gut ausgebildete Eckzähne (Abb. 3). Sie dienen dem Erfassen und Zerreißen der Nahrung. Funktionstüchtig sind auch die Schneidezähne. Die Backenzähne weisen keine eigentlichen Malflächen auf. Sie sind vielmehr im wesentlichen zum Zerschneiden und Zerquetschen der Nahrung eingerichtet. Die Ausbildung des Kiefergelenkes und diejenige der Zähne verhindert seitliche Bewegungen des Unterkiefers gegen den Oberkiefer. Die Nahrung bedarf keiner besonderen Vorbereitungen. Sie besteht im wesentlichen aus Eiweiß. Schon im Magen setzt eine energische Verdauung ein. Es sind nur besondere Gewebsarten, wie Bindegewebe, Sehnen u. dgl., die dem Abbau durch die Verdauungssäfte gewisse Schwierigkeiten bereiten, doch sind deren Überwindung keine besonderen morphologischen Einrichtungen gewidmet.

Beim Omnivoren treffen wir im Bau der Zähne auf Erscheinungen, die uns einerseits an solche der Herbivoren und andererseits der Karnivoren erinnern, nur sind sie alle weniger ausgesprochen (Abb. 4). Man könnte das Gebiß des Omnivoren als ein Mischgebiß bezeichnen. Es enthält mehr oder weniger ausgesprochene Andeutungen des Herbi- und auch des Karnivorengebisses. Wir finden ausgesprochene Einrichtungen zum Malen: der Unterkiefer ist in einem gewissen Grade seitlich verschiebbar, es sind Malflächen vorhanden. Eck- und Schneidezähne sind im allgemeinen gut ausgebildet und übernehmen die Funktion des Zerschneidens und Zerreißens der Nahrung.

---

[1]) *W. Ellenberger:* Arch. f. wiss. Tierhlk. **13**. 189 (1887). — *Hofmeister:* Ebenda. **20** (1894). — *A. Scheunert* u. *W. Grimmer:* Z. f. physiol. Chem. **48**. 27 (1906). — *P. Bergmann:* Skand. Arch. f. Physiol. **18**. 119 (1906). — *W. Ellenberger:* Ebenda. **18**. 306 (1907). — *W. Ellenberger* u. *Hofmeister:* Arch. f. wiss. Tierhlk. **14**. 62 (1888). — *W. Grimmer:* Biochem. Z. **4**. 80 (1907). — Vgl. auch *H. Aron* u. *P. Klempin:* Ebenda. **9**. 163 (1908).

Der Mensch ist an und für sich nicht auf jede Art von Pflanzenkost eingerichtet. Er vermag die Zellulose nur in beschränktem Maße unter Vermittlung der Darmflora auszunützen. Er bereitet die Pflanzenkost, sofern sie im Naturzustand aufgenommen wird, zumeist nur ganz ungenügend vor. Er besitzt nicht das Gebiß zum raschen Zerquetschen und Zermahlen der Blätter, Körner usw. Es fehlen jegliche Vorrichtungen zur ausgiebigen physikalischen Vorbereitung der Nahrung in Hinsicht auf Mazeration u. dgl. Dazu kommt noch, daß der Pflanzenfresser ganz allgemein einen bedeutend längeren Dünndarm — verglichen z. B. mit der

Abb. 3.

Fleischfresser.

Abb. 4.

Allesesser (Mensch).

Körperlänge — besitzt als der Karnivore und der Omnivore. Den kürzesten Dünndarm weist der Fleischfresser auf. Der Omnivore nimmt auch in dieser Hinsicht eine Mittelstellung ein[1]). Es sei an einigen Beispielen das Verhältnis der Länge des Darmkanales zur Körperlänge, von der Nase bis zum After gemessen, wiedergegeben[2]): Schaf und Ziege 26:1; Rind 20:1; Schwein 16:1; Pferd 12:1; Mensch 7:1; Hund 5:1; Katze 4:1.

Der Mensch hat den Bereich der ihm als Nahrungsmittel dienenden Erzeugnisse der Natur ganz wesentlich durch bestimmte Eingriffe er-

[1]) Die in der Literatur vorhandenen Angaben über die Darmlänge beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten haben nur einen relativen Wert, weil sie an der Leiche festgestellt sind. Es hat sich gezeigt, daß während des Lebens der Darm ganz erheblich kürzer ist. Der herrschende Tonus bedingt dies. Vgl. hierzu *van der Reis* u. *Fr. W. Schembrai:* Z. f. d. ges. experim. Med. **43**. 94 (1924). — [2]) Vgl. *J. Munk:* Physiol. des Menschen. 1899.

weitert. Durch Zerkleinern der Nahrung mittels Instrumenten, durch Quellenlassen, Mazerieren und vor allem durch Kochen werden Vorbereitungen an der Nahrung außerhalb des Körpers vollzogen, die der Pflanzenfresser in seinen besonderen Einrichtungen durchführt. Das Kauen wird durch instrumentelles Zerkleinern abgekürzt und ergänzt. Die Funktion des Kropfes, der Vormägen und ähnlicher Einrichtungen wird durch Mazerieren, Kochen u. dgl. ersetzt. So vermag der Mensch sich Nahrungsarten zugänglich zu machen, für die er an und für sich nur mangelhaft ausgerüstet ist.

Der Streit, ob der Mensch ursprünglich für Pflanzen- und insbesondere für Körner- und Früchtenahrung bestimmt war oder aber seinen Lebenslauf in der Vergangenheit als reiner Fleischesser eröffnete, ist heutzutage recht belanglos. So wie der Mensch jetzt morphologisch für die mechanische bzw. physikalische Zubereitung der Nahrung ausgerüstet ist, muß er als Omnivore gelten. Es ist ihm gelungen den Kreis der für ihn ausnutzbaren Nahrungsmittel immer mehr zu erweitern. Unberührt bleiben durch diese Feststellung die Fragen, ob der Mensch sich mit Pflanzenkost allein ernähren kann, und welche Art der Ernährung für ihn am bekömmlichsten ist. Sie lassen sich nicht einheitlich beantworten. Es kommt viel auf die Art der Tätigkeit des einzelnen Individuums, auf die Möglichkeit der geeigneten Zubereitung der Nahrung u. dgl. mehr an.

Wir wollen nun ohne uns in Einzelheiten zu verlieren, zunächst mit den Vorgängen in der Mundhöhle — dem ersten Teil des Verdauungskanales — beschäftigen, soweit motorische Funktionen in Frage kommen. Wir haben zunächst den Vorgang zu betrachten, den wir als Kauakt bezeichnen. Er stellt einen außerordentlich komplizierten, aus einer ganzen Reihe von Kompetenten sich zusammensetzenden Prozeß dar. Der Bissen muß aufgenommen und zwischen die Zähne gebracht werden. Für die Aufnahme der Nahrung finden wir in der Natur bei den verschiedenen Tierarten eine Fülle von besonderen Vorrichtungen, insbesondere, wenn wir über die Säugetiere hinausgehen und z. B. die Vögel betrachten, die in ihrem Hornschnabel zum Ergreifen der Nahrung einen mannigfaltig gestalteten Apparat besitzen. Bei den Säugetieren spielen die Lippen insbesondere bei den Herbi- und auch Omnivoren eine bedeutsame Rolle. Ihre Beweglichkeit, ihre Gestalt und ihre Größe zeigen Anpassungen an die Art der Nahrung und die mehr oder weniger große Schwierigkeit, sie zu ergreifen. In der Mundhöhle selbst muß der Bissen immer wieder in den Bereich des Zerkleinerungsapparates gebracht werden. Hierbei spielt die Zunge mit ihrer reichen Muskulatur eine hervorragende Rolle. Es wirken jedoch noch andere Muskelgruppen mit, nämlich die des vorderen Mundabschlusses und die der Wange. Wir kommen gleich auf diese zurück.

Betrachten wir zunächst einmal den Kauakt im allgemeinen. Er vollzieht sich, wie man sich leicht überzeugen kann, mit und auch ohne unsere Willenstätigkeit, d. h. wir können mit Willen den Unterkiefer senken und heben, die Lippen bewegen, der Zunge eine bestimmte Stellung geben, den Bissen in bestimmter Richtung verschieben usw. Im allgemeinen überlegen wir jedoch nicht, was alles für komplizierte Handlungen durchzuführen sind, um den Bissen „schluckreif“ zu machen. Hier stoßen wir nun bei der Darstellung von Funktionen sofort auf gewisse Schwierigkeiten. Die Schilderung einzelner Leistungen setzt immer bestimmte Vorkennt-

nisse voraus. Wir mögen ihre Darstellung anpacken, an welchem Ende wir wollen, immer treten uns grundlegende Phänomene entgegen, deren Kenntnis wir erst vermitteln müssen, ehe wir auf die für das betreffende Organ spezifischen Funktionen eingehen können. So ist es auch hier! Wir müssen kurz vorausschicken, was wir unter willkürlichen und unwillkürlichen, d. h. vom Willen unabhängigen motorischen Vorgängen uns vorzustellen haben. Ein großer Teil von Handlungen vollzieht sich bewußt. Wir beherrschen sie durch unseren Willen. Bei ihrer Durchführung ist unser Großhirn und insbesondere die Großhirnrinde in bestimmten Gebieten (Zentralwindungen, Pyramidenzellen mit ihren Ausläufern) beteiligt. Es überträgt sich ein Impuls (ein Wort für einen in seinem Wesen noch unaufgeklärten Vorgang) auf bestimmte Muskelgruppen. Es wird ein Bewegungsvorgang ausgelöst. Neben in solcher Weise eingeleiteten motorischen Vorgängen, gibt es in großer Zahl solche, bei denen zwar gleichfalls ein bestimmtes auslösendes Moment vorhanden sein muß, bei dessen Zustandekommen jedoch die Großhirnrinde und damit das Bewußtsein, der bewußte Wille, nicht beteiligt sind. Vorhanden sein muß ein Reiz, den irgend eine peripher gelegene Station (Sinnesorgan) einer zentripetal leitenden (sensiblen) Nervenbahn empfängt. In dieser wird er auf ein sogenanntes nervöses Zentrum übertragen. Dieses kann außerhalb des Zentralnervensystems (Rückenmark, Medulla oblongata, Gehirn) gelegen sein (vegetatives Nervensystem) oder im Rückenmark der auch in höher (bzw. kranialwärts) gelegenen Anteilen des Zentralnervensystems bis hinein in Anteile des Großhirns. Die durch den Reiz eingeleitete Erregung gelangt nicht bis zur Großhirnrinde, sondern wird zuvor auf ein motorisches Zentrum und von da auf eine motorische, zentrifugal leitende Bahn übertragen. Im Anschluß daran kommt es zu einer motorischen Leistung, wenn alle Bedingungen erfüllt sind (genügend starker Reiz, keine Hemmungen). Was nun die zur Auslösung kommende Funktion anbetrifft, so kommt es ganz und gar darauf an, mit welchem Erfolgsorgan der motorische Nerv zusammenhängt. Es tritt ein Bewegungsvorgang ein, wenn dieses Muskeln sind. Es kommt zur Abgabe von Sekret, wenn Drüsenzellen in Beziehung zu den zentrifugalen Nervenbahnen (sekretorische Fasern genannt) stehen. Es können auch eine Inkretion und eine Exkretion auf diese Weise beeinflußt werden. Wir nennen derartig vermittelte Vorgänge reflektorische und sprechen allgemein von Reflexvorgängen. Sie spielen im tierischen Organismus eine überragende Rolle. Zu jedem Reflex gehört eine Reflexbahn. Sie besteht aus folgenden Anteilen: Aufnahmeapparat (Perzeptionsorgan) für den Reiz (Nervenendigungen, Sinnesorgan), zentripetale (sensible) Bahn, Umschaltstellen in Zentren, Aufnahmestellen für die Erregung im Gebiet der motorischen Zellen und zentrifugale (motorische, sekretorische, inkretorische, exkretorische) Bahnen, die zum Erfolgsorgan (Muskel, Drüse) hinführen.

Unausgesetzt wirken die Bestandteile des Bissens bei der Berührung der Schleimhaut der verschiedenen Teile der Mundhöhle reizend auf Perzeptionsstellen. Die Erregung läuft nach dem zugehörigen Zentrum und löst einen bestimmten Bewegungsvorgang aus. So kommt es, daß ohne unser Zutun der Bissen fortgesetzt in der Mundhöhle hin und her bewegt wird. Vor allem empfängt die Zungenmuskulatur fortlaufend Impulse. Auch die Zähne vermitteln Nachrichten.

Am Kauakt selbst sind verschiedene Muskeln beteiligt. Der Unterkiefer wird durch gemeinsame Tätigkeit der Mm. temporales, masseteres und pterygoidei interni gehoben. Seine Senkung erfolgt zunächst ohne besondere Muskelwirkung durch sein Gewicht. Es greifen dann die Mm. mylo- und geniohyoidei und ferner die vorderen Bäuche der Digastrici ein. Wird der Unterkiefer stark nach unten bewegt, dann treten seine Gelenkköpfe nach vorn auf die Tubercula articularia. Das Vorwärtsbewegen des Unterkiefers wird durch die Mm. pterygoidei externi bewirkt. Zurückgezogen wird er aus dieser Stellung durch die Mm. pterygoidei interni. Es kann der Unterkiefer auch schräg gestellt, d. h. einseitig seitlich verschoben werden. Hierbei wird nur der eine Gelenkkopf des Unterkiefers auf das entsprechende Tuberculum articulare verschoben. Es ist dabei der M. pterygoideus externus der entsprechenden Seite tätig.

Die Gesamtheit der beim Kauen erforderlichen Bewegungen wird qualitativ, aber auch quantitativ von einem im verlängerten Mark befindlichen Reflexzentrum aus beherrscht. Diesem strömen fortgesetzt Erregungen zu, die zentrifugal weiter gegeben werden, und sich in bestimmten, abgestuften Bewegungsvorgängen auswirken.

Einen besonderen Fall stellt die Saugbewegung dar. Beim Säugling wird durch sie die Nahrungsaufnahme bewirkt. Es werden dabei die Lippen luftdicht geschlossen. Nunmehr wird die Zunge nach Art eines Spritzenstempels nach unten und hinten bewegt. Der ganze Vorgang ist kein einfacher. Es wirken eine ganze Reihe von Muskeln mit. Die Mm. sternothyreoidei, sternohyoidei und omohyoidei ziehen den Larynx nach unten und vorne, gleichzeitig wird das Zungenbein nach unten (Mm. thyreohyoidei) und vorne (Mm. geniohyoidei) bewegt. Wichtig für den Saugvorgang ist ferner die Abplattung der Zunge unter gleichzeitiger Andrückung (Mm. genio- und hyoglossi) der Zungenspitze an die untere Zahnreihe. Es werden dabei negative Drucke von 4—14 *cm* Wasser bei einmaligem Ansaugen und von 58—140 *cm* bei wiederholter Saugbewegung erreicht [1]). Übrigens kann schon dadurch eine Saugwirkung entstehen, daß der Unterkiefer bei geschlossenem Mund gesenkt wird. Wird dies durchgeführt, dann bemerkt man, wie die Wangen eingezogen werden. Es herrscht in der Mundhöhle sobald der Mund abgeschlossen ist, stets ein negativer Druck (2—4 *mm* Hg) [2]). Dies bedingt, daß der Unterkiefer nicht durch Muskelkraft in seiner Lage gehalten werden muß, vielmehr wird er durch den äußeren Luftdruck getragen.

Der Säugling besitzt für das Saugen besonders günstige Einrichtungen. Er umfaßt die Brustwarze vollkommen luftdicht mit den Lippen und gleichzeitig unterstützen membranöse, an Blutgefäßen reiche Vorsprünge des Zahnfleischrandes das luftdichte Anlegen. Der Säugling muß bei der Nahrungsaufnahme Arbeit leisten. Es ist wiederholt der Ansicht Ausdruck verliehen worden, daß die Saugarbeit die Nahrungsaufnahme regulieren hilft. Beobachtungen über die Milchmenge, die aufgenommen wird, wenn der Säugling sie aus einer Flasche entnimmt, wobei der Zufluß, wenn nicht besondere Maßnahmen getroffen sind, bedeutend leichter als aus der Milchdrüse erfolgt, haben gezeigt, daß offenbar eine gewisse

[1]) *H. Cramer: Volkmanns* Sammlung klin. Vorträge. N. F. Nr. 263 (1900). — [2]) *J. Mezger* und *F. C. Donders: Pflügers* Archiv. **10**. 89 (1875).

Ermüdung bei der natürlichen Nahrungsaufnahme das Aufhören des Saugens bedingt. Die sogenannte Überfütterung wird dadurch vermieden.

In der Mundhöhle wird die aufgenommene Nahrung während des Kauaktes mit Speichel durchtränkt (Einspeichelung des Bissens). Wir kommen auf den Vorgang der Speichelabsonderung noch zurück. Hier sei nur erwähnt, daß der Speichel besonders durch seinen Gehalt an Muzin (Eiweiß) den Bissen schlüpfrig und damit gut gleitfähig macht. Ist der Bissen „schluckreif", dann vollziehen sich eine ganze Reihe sehr wichtiger Vorgänge, die alle zum Ziel haben, ihn dem Magen zuzuführen. Der anatomische Weg ist gegeben: an die Mundhöhle schließt sich der Pharynx an und an diesen die Speiseröhre. Sie mündet an der Kardia in den Magen. Die Mundhöhle, bzw. der Pharynx, steht jedoch nicht nur mit dem Ösophagus in Verbindung, vielmehr münden noch zwei weitere Wege in den letzteren: ein solcher wird durch den Kehlkopf (fortgesetzt in die Trachea) dargestellt. Ein weiterer führt durch die Nasenhöhle nach außen. Soll der Bissen von den drei an und für sich zur Verfügung stehenden Wegen ausschließlich den Ösophagus wählen, dann müssen besondere Einrichtungen in Funktion treten.

Bevor wir auf den Vorgang eingehen, der unter dem Namen Schluckakt bekannt ist, wollen wir einige allgemeine Bemerkungen über die Methoden des Studiums der im Verdauungskanal auftretenden Bewegungsvorgänge vorausschicken. Sie dienen an allen Stellen einem bestimmten Zwecke, nämlich der Beförderung der aufgenommenen, mehr oder weniger verwandelten Nahrung in bestimmter Richtung. Dazu treten dann in bestimmten Abschnitten des Verdauungskanales noch besondere motorische Funktionen. Je mehr sich die Methodik des Studiums der Bewegungsvorgänge innerhalb des Verdauungsapparates vervollkommnet hat, und je mehr es gelungen ist, sie unter normalen Verhältnissen zu beobachten, um so einheitlicher sind die Feststellungen geworden. Wir können dem Bissen bzw. dem Speisebrei während der ganzen motorischen Einwirkungen auf ihn nicht ohne besondere Eingriffe auf seinem Wege folgen. Sie vollziehen sich in geschlossenen Hohlräumen. In der Hauptsache haben sich zwei Methoden am fruchtbarsten erwiesen: auf der einen Seite die Beobachtung an isolierten Anteilen des Verdauungskanales (mit Ausnahme des Anfangsteiles, Mundhöhle, Pharynx) und auf der anderen die Anwendung der Röntgenstrahlen unter Verwendung von Bissen, die in sich Substanzen enthalten, die für diese undurchlässig sind[1]). Teils sind Einzelaufnahmen, teils auch fortlaufende (kinematographische) gemacht worden. Sie haben zum Teil zu ganz überraschenden Ergebnissen geführt und vor allem auch gezeigt, daß z. B. der Verlauf des Ösophagus im Brustraum ein wesentlich anderer ist, als man bisher glaubte (vgl. Abb. 5 u. 6, S. 20 u. 21). Man hat gegen die Anwendung von für Röntgenstrahlen undurchlässigen Stoffen (z. B. Bismutum carbonicum) den Einwand erhoben, daß das dem Organismus fremdartige Material Reize auslöse, die zu Erscheinungen führen könnten, die unter normalen Verhältnissen nicht anzutreffen sind. In der Tat sind ohne Zweifel eine Reihe von Beobachtungen nicht allgemein verwertbar. So hat

[1]) Vgl. *John C. Hemmeter:* The Boston med. and surg. J. 609 (1896). — *Carl Wegele:* Deutsche med. Wschr. Juli 1896. — *Roux* u. *Balthasard:* C. r. soc. biol. 785 (1897). — *W. B. Cannon:* Americ. J. of physiol. **1**. 359 (1898); **12**. 387 (1904); **23**. 105 (1909). — *W. B. Cannon* u. *A. Moser:* Americ. J. of physiol. **1**, 435 (1898).

man z. B. Wismut in Kapseln verabreicht und dann verfolgt, wie diese den Verdauungskanal durchwanderten. Eine solche Form der Verabreichung von Material kann nicht dem Verschlucken eines gut durchfeuchteten, flüssig-breiigen Bissens gleichgestellt werden. Es hat vor allem *F. Kraus*[1]) sich bemüht, die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen und ausschließlich Wismutpräparate in flüssig-breiiger Form verwendet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Transport der Speise durch den Verdauungsschlauch in den wesentlichsten Zügen erkannt ist.

Der Versuch an isolierten, überlebenden Teilen des Verdauungskanales gestattet eine ganze Reihe von speziellen Fragen in Angriff zu nehmen[2]), wie Studien über den Einfluß bestimmter Nerven auf die Magen-Darmbewegung, über die Wirkung bestimmter Stoffe oder ganz allgemein bestimmter Reize: mechanische, thermische, chemische, physikalisch-chemische usw. Von ganz besonderer Bedeutung wurde das Studium des Verhaltens überlebender Teile des Verdauungskanales für die Frage nach der Bedeutung der Innervation und der in Darmteilen vorhandenen Ganglienzellen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß zum Studium der Druckverhältnisse in verschiedenen Teilen des Verdauungskanales und insbesondere des Magens die Einführung von Sonden[3]), die ihrerseits mit Aufnahme- und Registriereinrichtungen versehen sind, sich als sehr wertvoll erwiesen hat.

Der undurchsichtigste und in vieler Beziehung der komplizierteste Anteil der motorischen Leistung des gesamten Verdauungskanales ist ohne Zweifel der Schluckakt. Er vollzieht sich rasch. Es greifen, wie schon gestreift, mehrere Vorgänge unmittelbar in einander ein. Der eingespeichelte Bissen wird in die Speiseröhre befördert und gelangt bis zur Kardia. Diese ist zunächst verschlossen und öffnet sich beim Eintreffen des Bissens bzw. allgemein des Verschluckten (es kann auch eine Flüssigkeit sein) reflektorisch, um sich sofort wieder zu schließen. Zugleich werden alle jene Maßnahmen durchgeführt, die ein Entweichen des Bissens nach der Nasenhöhle oder nach dem Kehlkopf verhindern. Der ganze komplizierte Mechanismus des Schluckens, der so viele Muskelgruppen in peinlich genaue Zusammenarbeit bringt, wird von einem Reflexzentrum aus beherrscht. Es liegt in der Medulla oblongata und heißt Schluckzentrum. Es umfaßt eine ganze Anzahl von Zentren von Gehirnnerven.

Daß das Schlucken nicht unserem Willen untersteht, vielmehr ohne diesen zur Durchführung kommt, kann man jederzeit an sich selbst feststellen. Zunächst stößt die Behauptung, daß willkürliches Schlucken unmöglich sein soll, auf entschiedenen Widerspruch! Es erscheint jederzeit möglich, zu schlucken. In Wirklichkeit können wir jedoch den Schluckakt nur auslösen, jedoch nicht durchführen und zwar durch Setzung eines Reizes. Gewöhnlich bringen wir, wenn wir auf „Befehl" einen Schluckakt

---

[1]) *F. Kraus:* Z. f. experim. Path. u. Ther. **10**. 363 (1912). — Vgl. auch *Holzknecht* u. *Jonas:* Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk. **4**. 466 (1909). — *Holzknecht:* Z. f. klin. Med. **92** (1910). — [2]) *F. Hofmeister* u. *E. Schütz* (Archiv f. exper. Path. u. Pharm. **20**. 1 [1886]) beobachteten Magenbewegungen am aus dem Körper entfernten, in einer feuchten Kammer aufbewahrten Magen. — *M. J. Roßbach* (Verhandl. des IV. Kongr. f. innere Med.: Zbl. f. Physiol. Nr. 20. 36 [1885]) stellten am lebenden Tier Beobachtungen über die Magenbewegung an. — [3]) *Fr. Moritz:* Z. f. Biol. **32**. 313 (1895).

herbeiführen wollen, etwas Speichel an jene Teile der hinter dem weichen Gaumen gelegenen, unter dem Einfluß des N. laryngeus superior stehenden Schleimhaut, von der aus der Schluckreflex ausgelöst wird. Der ganze komplizierte Schluckmechanismus läuft nun zwangsläufig ab. Versuchen wir „trocken" zu schlucken, dann versagt der ganze Mechanismus. Wird die Auslösung des Schluckaktes durch Unempfindlichmachung der genannten Schleimhautteile — eine scharfe Begrenzung der den Schluckakt auslösenden Stelle ist beim Menschen bis jetzt nicht geglückt — (z. B. durch Bepinseln mit Kokain) unmöglich gemacht, d. h. wird verhindert, daß dem Schluckzentrum Reize zugetragen werden, dann unterbleibt er.

Hier sei eingeschaltet, daß wir oft erst dann einen klaren Einblick in die Bedeutung bestimmter Vorgänge in unserem Organismus erhalten, wenn Störungen vorhanden sind. Es gibt nun einen Symptomenkomplex, der unter der Bezeichnung Bulbärparalyse zusammengefaßt worden ist. Es handelt sich um Veränderungen in Teilen der Medulla oblongata (früher Bulbus rachiticus genannt), wobei auch Nervenzentren betroffen sind, die Glieder in der Kette jener Einrichtungen darstellen, die beim Schluckakt beteiligt sind. Je nach den Anteilen, die geschädigt sind, sind die Ausfallserscheinungen verschieden. Es können nur einige feinere Mechanismen gestört sein, die den Schluckakt mehr oder weniger stark erschweren, oder aber es ist z. B. der Weg nach dem Kehlkopf und damit zu den weiteren Luftwegen nicht gesperrt. Es kommt dann zum Eindringen von Speise in die Lunge mit all den anschließenden, schweren Folgeerscheinungen, oder aber es bleibt der Weg nach der Nasenhöhle offen. Das außerordentlich schwere Bild der Bulbärparalyse offenbart uns mit einem Schlage die hohe Bedeutung des Beherrschtsein des Schluckaktes von einem Zentrum aus, das alle in Betracht kommenden motorischen Bahnen in sich vereinigt und mit qualitativ und quantitativ abgestuften Erregungen versieht, nachdem von der Peripherie aus auf sensiblen Bahnen auf Grund von Reizen Erregungen eingetroffen sind. Auch bei diesem Reflexvorgang können wir in jedem Einzelfalle den Reflexbogen genau verfolgen [1]).

Wir wollen nunmehr das Vorrücken des Bissens von der Mundhöhle aus bis zur Kardia bzw. bis zum Übertritt in den Magen verfolgen. Der Bissen wird auf den Zungenrücken gebracht. Es erfolgt unter Kontraktion der Mm. mylohyoidei eine Steigerung des Druckes in der Mundhöhle auf etwa 20 *cm* Wasser. Diese ist nach vorne durch den M. orbicularis oris geschlossen. Der Unterkiefer ist gegen den Oberkiefer gepreßt. Dieser Umstand ist sehr wichtig für die Funktion jener Muskeln, die am ersteren ansetzen und zum Zungenbein ziehen. Ihre Kontraktion bewirkt ein Heben und Vorwärtsziehen des Zungenbeins (M. geniohyoideus, M. mylohyoideus und vorderer Bauch des Digastricus). Zugleich wird der Kehlkopf in gleicher Richtung bewegt, und zwar unter Heranziehung an das Zungenbein unter Mitwirkung des M. thyreohyoideus. Auf die Bedeutung dieses Vorganges kommen wir gleich zurück.

[1]) Um diesen kennen zu lernen, sind alle sensiblen Bahnen, die in den in Frage kommenden Schleimhautbezirken ihren Anfang nehmen, in Betracht zu ziehen. Ferner sind zentrifugalwärts alle Bahnen zu verfolgen, die zu Muskeln hinlaufen, die bei Bewegungsvorgängen in der Mundhöhle, dem Pharynx usw. beteiligt sind. Mit voller Absicht ist vermieden worden, alle diese Bahnen hier anzuführen. Ihre Kenntnis wird vorausgesetzt.

Es setzt nun zunächst die Vorwärtsbewegung des Bissens in der Richtung auf den Pharynx zu ein. Die Zunge legt sich unter Beteiligung der entsprechenden Muskelzüge beginnend mit der Spitze, dann mit dem Rücken und schließlich dem Zungengrund dem harten Gaumen fest an. Dabei kommt es zu einem Hineinpressen des Bissens in den Pharynx. Es werden dabei die Tonsillen gestreift. Dabei erfolgt ein weiterer Überzug mit Schleim. Sind die vorderen Gaumenbögen passiert, dann ereignet sich folgendes: Die Mm. palatoglossi kontrahieren sich und bewirken, daß diese gegen den durch die Tätigkeit des M. styloglossus emporgehobenen Zungen-

Abb. 5.

Verlauf des Ösophagus (20 Jahre alter, schmal gebauter Mann; Aufnahme nach Exspiration, stehend).
Die Abbildung verdanke ich Herrn Dr. *Pratje*, Erlangen.

grund gepreßt werden. Es findet so ein Abschluß des Pharynx gegen die Mundhöhle zu statt.

Jetzt setzen jene Maßnahmen ein, die einerseits den Weg zur Nasenhöhle und andererseits denjenigen nach dem Larynx verlegen. Wir haben oben bereits die Veränderung der Stellung des Zungenbeins und damit des Kehlkopfes zum fixierten Unterkiefer hervorgehoben. Ferner haben wir bemerkt, daß der Zungengrund durch die Styloglossi gehoben wird. Gleichzeitig wird er auch etwas nach hinten gezogen. Dabei wird der Kehldeckel auf den Larynxeingang gedrückt. Es kommt zum Verschluß. Ob außerdem der Kehldeckel reflektorisch aktiv von den entsprechenden Muskeln des Larynxeinganges niedergezogen wird, ist zweifelhaft. Ferner wird die Stimmritze verschlossen. Der Vorwärtsbewegung des Kehlkopfes kommt noch eine weitere Bedeutung zu. In Ruhelage ver-

schließt der Kehlkopf den erschlafften Ösophagus. Dessen Anfangsteil wird frei gegeben bzw. geöffnet, wenn der Larynx nach vorne gezogen wird.

Die Maßnahmen, die zum Verschluß des Cavum pharyngonasale ergriffen werden, sind die folgenden: das Gaumensegel wird durch Kontraktion der Mm. levatores veli palatini nach oben und hinten gehoben. Unterstützt wird der so hervorgebrachte Abschluß durch die Tätigkeit der oberen Schlundschnürer. Die Mm. constrictores pharyngis superiores bewirken bei der Kontraktion die Bildung eines Wulstes an der Rückwand

Abb. 6.

Verlauf des Ösophagus (21 Jahre alter Mann; Aufnahme nach Inspiration, im schrägen Durchmesser, stehend).
Die Abbildung verdanke ich Herrn Dr. *Pratje*, Erlangen.

des Rachens (genannt *Passavant*scher Wulst). Er tritt in Berührung mit dem weichen Gaumen. Hierzu kommt dann noch, daß die Plicae salpingopharyngeae sich gegen die Mittellinie unter Bildung eines spitzen Bogens, der den kontrahierten M. azygos uvulae umgibt, bewegen.

Wie gelangt nun der Bissen in den Ösophagus und von da in den Magen? (Vgl. Abb. 5 und 6, die den Verlauf des Ösophagus beim Menschen wiedergeben.) Von verschiedenen Seiten wurde die Ansicht vertreten, daß durch die energische Tätigkeit der Mm. mylohyoidei und der hyoglossi der Bissen durch die Speiseröhre getrieben werde, wobei Pharynx- und Ösophagusmuskulatur nicht beteiligt sein würden. Für Flüssigkeiten und sehr dünnbreiige Bissen ist in der Tat ein Hinunterspritzen festgestellt. Im übrigen vollzieht sich insbesondere beim Menschen der eigentliche Schluckakt, wie namentlich *F. Kraus*[1]) festgestellt hat, in zwei

[1]) *F. Kraus:* l. c. S. 18, Zitat [1]).

Phasen: einer bukkopharyngealen und einer ösophagalen. Der erstere Akt des Schluckvorganges bringt den Bissen bis zum Ösophagus, der nach den Feststellungen von *Killian*[1]) oben durch einen Sphinkter verschlossen ist (Ösophagusmund in der Höhe des 7. Hals- bzw. des 1. Brustwirbels bei mittlerer Kopfhaltung). Es öffnet sich der Speiseröhrenmund mit der oben geschilderten Veränderung der Lage des Kehlkopfes unter gleichzeitiger Erschlaffung des Sphinkters. Der Bissen tritt in den Ösophagus über. Der Larynx geht in seine Ausgangsstellung zurück[2]). Die Speiseröhre wird nach oben (kranialwärts) abgeschlossen. Eine Betätigung der Pharynxmuskeln zur Weiterbeförderung des Bissens konnte nicht festgestellt werden. Der Hauptimpuls wird ihm von den Mm. mylohyoidei und hyoglossi erteilt.

Die bukkopharyngeale Phase dauert 0·75—1 Sekunde, die zweite Phase 4—6 Sekunden. Sie ist durch tatsächliche Bewegungsvorgänge in den Muskeln des Ösophagus ausgezeichnet. Es läuft eine zentral geleitete Kontraktionswelle über den Ösophagus. Es vollzieht sich eine peristaltische Bewegung. Wir werden auf sie bei Besprechung der Darmperistaltik näher eingehen. Die eben geschilderte Art der Vorwärtsbewegung dünn- bis dickbreiiger und fester Bissen unterscheidet sich wesentlich von anderen Ansichten. Es sollte die Betätigung der Muskulatur des Ösophagus nur bewirken, daß Reste von Bissen dem Magen zugeführt werden, während der Hauptanteil ohne aktive Betätigung der Speiseröhre durch diese gespritzt werden sollte. Es ist leicht möglich, daß je nach der Beschaffenheit des verschluckten Materiales die Überführung vom Schlund zum Magen verschieden ist. Der Wismutbrei wird unter allen Umständen sich in manchen Eigenschaften von einem normal geformten und in der Mundhöhle zubereiteten Bissen unterscheiden. Wir dürfen auch hier nicht eine einzige Methode als allein maßgebend betrachten, vielmehr müssen wir uns ein Gesamtbild der motorischen Tätigkeit des Ösophagus aus Beobachtungen zusammenstellen, die unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Methoden erhalten worden sind[3]). Wir müssen ferner das Verhalten des einzelnen Bissens für sich betrachten und weiterhin feststellen, was geschieht, wenn rasch hintereinander Bissen sich folgen. Es hat sich gezeigt, daß in diesem Falle eine Hemmung der Tätigkeit der Ösophagusmuskulatur eintritt. Es gilt dies vor allem für den Fall, daß Flüssigkeit Schluck auf Schluck in den Magen gesandt wird. Hervorgehoben sei noch, daß bei der Aufnahme von Flüssigkeiten und von Speise stets Luft verschluckt und in den Magen eingeführt wird.

---

[1]) *G. Killian:* Zeitschrift für Ohrenheilkunde und für Krankheiten der Luftwege. **55**. 1 (1908). — [2]) *L. Käpferle* (*Pflügers* Archiv. **152**. 579 [1913]) teilt den bukkopharyngealen Schluckvorgang in drei Phasen: 1. Anspannungszeit: Aufwärtsbewegung von Zungenbein und Kehlkopf und Neigung des Kehldeckels nach hinten. Der Bissen wird nach dem Gaumen gepreßt. 2. Verschlußzeit: Der Kehlkopf ist verschlossen. Der Bissen gleitet aus dem Pharynx an der Epiglottis vorbei zum Ösophagusmund. Dieser öffnet sich reflektorisch und nimmt den Bissen auf. 3. Entspannungszeit: Die Organe kehren zur Anfangsstellung zurück. Der Kehldeckel richtet sich auf. — [3]) Vgl. hierzu die grundlegenden Arbeiten von *F. Falk* und *H. Kronecker:* Archiv f. Anat. u. Physiol. 296 (1880). — *H. Kronecker* und *S. J. Meltzer:* Ebenda. 328 (1883). — *S. J. Meltzer:* The Journ. of exp. Med. **2**. (1897). Diese Arbeit enthält eine eingehende Würdigung der Literatur bis 1903. — *J. Schreiber:* Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. **46**. 414. (1901); **67**. 72 (1911). — *P. H. Eykman: Pflügers* Archiv. **99**. 513 (1903). — *W. B. Cannon* und *A. Moser:* The americ. Journ. of physiol. **1**. Nr. 1 (1898).

Eine Regulation des Schluckaktes erfolgt in gewissem Sinne von der Kardia aus, und zwar insofern, als ihr Sphinkter ein Hemmnis für die weitere Aufnahme von Nahrung bedingen kann. Ihr Verschluß bewirkt ein Stocken in der Weiterbeförderung von Speise oder auch Flüssigkeit. Der Sphinkter besitzt einen wechselnden Tonus. Wir werden dem Begriff des „Tonus" noch oft begegnen. Leider können wir ihn nicht scharf definieren. Wir verstehen darunter einen bestimmten Spannungszustand. Unterhalten und quantitativ reguliert wird er durch ihm auf Nervenbahnen zugetragene Reize[1]). Es wird dadurch ein bestimmter Zustand der Muskelzellen festgehalten. Der Füllungszustand des Magens ist ohne Zweifel von wesentlicher Bedeutung für die Raschheit, mit der Speise eingelassen wird. Bei leerem Magen wird eine bestimmte verschluckte Speise unter Umständen in einer einzigen Portion die Kardia passieren, während dieselbe Speisemenge bei gefülltem Magen allmählich in kleinen Anteilen eingelassen wird. *Kraus* konnte feststellen, daß der Speisebrei nicht einfach der Schwere nach durch die geöffnete Kardia hindurchtritt, vielmehr wirkt die Muskelkraft des Ösophagus mit[2]). Ihre Mitbeteiligung wird wesentlich vom Spannungszustand des Kardiasphinkters und dem Grade der durch ihn bedingten Freigabe der Eintrittspforte in den Magen abhängen. *Kraus* beobachtete einen in „Fäden" oder dünnen Streifen erfolgenden Übertritt von Speisebrei.

Josef Palugyay[3]) hat dem Verhalten der Kardia bei der Überführung von Speise aus dem Ösophagus in den Magen besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Er fand, daß sie beim Anlangen von Bissen nie offen ist. Immer entsteht ein, wenn auch nur kurz dauernder Aufenthalt der Speise. Der genannte Forscher nimmt an, daß die im Ösophagus befindliche Masse infolge von dessen Peristaltik gegen sein unteres Ende gepreßt wird. Es erfolgt Erschlaffung der Längsmuskelschicht. Im unmittelbaren Anschluß an diesen Vorgang läßt der Tonus der Ringmuskelfaserschicht nach. Der Sphincter cardiae erschlafft. Es tritt Speise (oder Flüssigkeit) in den Magen über. Nun folgt wieder Kontraktion der Ringmuskelfaserschicht und im Anschluß daran unmittelbar auch der Längsmuskulatur. Die Kardia ist wieder verschlossen. Nun vollzieht sich nach — je nach den vorhandenen Bedingungen — wechselnder Zeit der ganze Vorgang von neuem.

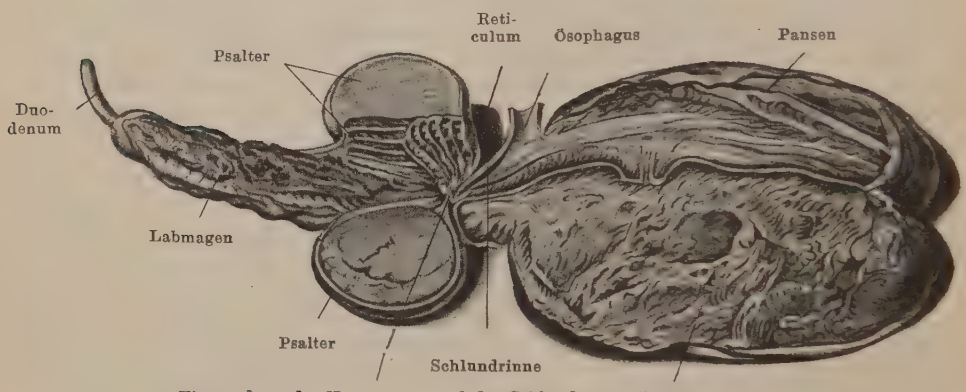
Die peristaltische Bewegung des Ösophagus, die im Anschluß an den Schluckakt einsetzt, ist zentral bedingt. Es läßt sich das am eindeutigsten durch die Beobachtung, daß sie auch dann die ganze Speiseröhre durchläuft, wenn sie in ihrer Kontinuität durch Schnitte gestört ist, beweisen. Es gibt außer der erwähnten Auslösung von Bewegungsvorgängen in der Speiseröhre noch eine andere, nämlich durch Reizung ihrer Schleimhaut. Besonders die mehr magenwärts gelegenen Anteile des Ösophagus erweisen sich als direkt erregbar, d. h. es kommt auch hier zur Auslösung eines

---

[1]) Vgl. u. a. *A. J. Carlson, F. E. Boyd* und *J. F. Pearey:* Arch. internal. med. **30**. 409 (1922). — *R. V. Caballero:* C. r. de lc. soc. de biol. **88**. 1060 (1923). — [2]) Nach *B. Ramond* und *Ch. Jacquelin* [Bull. et mem. de la soc. anat. de Paris. **18**. 204 (1921)] mündet die Speiseröhre nicht in gerader Richtung in den Magen ein, vielmehr soll sie vorher rechtwinklig abbiegen und dann mit einem kurzen, horizontalen Teil in diesen übergehen. — [3]) *Pflügers* Archiv. **187**. 233 (1921); **200**. 620 (1923).

Reflexvorganges. Er ist an das Erhaltensein des N. vagus geknüpft[1]). Endlich hat man beobachtet, daß der unterste Teil des Ösophagus selbständige peristaltische Bewegungen aufweist[2]). Sie treten auch dann auf, wenn der N. vagus durchschnitten ist. Ganglienzellen, die in dem erwähnten Abschnitt der Speiseröhre eingelagert sind, vermitteln sie. Es handelt sich um eine sog. Automatie. Wir kommen auf diese Art von Leitung und Anregung von Bewegungsvorgängen noch wiederholt zurück. Hervorheben möchten wir die außerordentlich interessante Tatsache, daß in der Speiseröhre quergestreifte Muskulatur (oberer Teil) und glatte sich in der Art ihrer Funktion gleich verhalten. Beide werden ohne unseren Willen in Tätigkeit versetzt. Beide Muskelarten zeigen jedoch — allerdings mit Übergängen — in bezug auf ihr Verhalten bei künstlicher Reizung die für die glatte bzw. quergestreifte Muskulatur charakteristischen Eigenarten des Kontraktionsverlaufes[2]).

Abb. 7.



Magen des Rindes.

Die geschilderte Überführung von Flüssigkeiten und mehr oder weniger dünnbreiigen Bissen zusammen mit Luft in den Magen erfährt ganz wesentliche Komplikationen, wenn wir Tiere berücksichtigen, die mit den bereits oben erwähnten, besonderen, auf bestimmte Arten von Pflanzennahrung eingestellten Einrichtungen ausgestattet sind. Es ist sehr verlockend sie alle unter einander zu vergleichen. Es sei auf die Einrichtung des Kropfes, auf den Muskelmagen mancher Vögel hingewiesen und vor allem auf die Einrichtungen des Wiederkäuermagens. Bei diesem finden wir dem eigentlichen Magen = Labmagen, Abomasus, drei Abteilungen vorgelagert (Abb. 7), von denen ohne Zweifel zwei, nämlich der Pansen und das Retikulum die Aufgabe haben, die verschluckte, gut durchspeichelte Speise aufzubewahren, bis das Aufsteigen des Bissens durch die Speise-

[1]) Über die Innervation des Ösophagus vgl. *J. N. Langley:* J. of physiol. **23**. 407 (1898/99). — *A. J. Carlson* und *A. B. Luckhardt:* Americ. J. of physiol. **57**. 299 (1921); — *T. Inaoka: Pflüger*s Archiv. **203**. 319 (1924). — [2]) *Mosso: Molleschott*s Untersuchungen zur Naturlehre. **11**. (1876). — *Waller:* Journ. of physiol. **32**. 31 (1905). — *T. Inaoka: Pflüger*s Archiv. **204**. 368 (1924).

röhre zur Mundhöhle einsetzt, und zwar in bestimmten Anteilen. Es erfolgt dann erneutes Durchkauen und Einspeicheln. Wieder setzt der Schluckakt ein. Es spricht alles dafür, daß im Retikulum (Netzmagen) mit seiner außerordentlich starken Entfaltung der Schleimhaut (große Oberflächenvergrößerung) viel Flüssigkeit zur Aufnahme gelangt. Es setzt in gewissem Sinne ein Flüssigkeitskreislauf ein. Bedenkt man, daß ein Rind etwa 20 *l* Speichel in 24 Stunden abgibt und verschluckt, dann erhellt ohne weiteres die hohe Bedeutung der fortgesetzten Resorption von Flüssigkeit. Sie wird den Speicheldrüsenzellen zur Bildung von neuen Speichelmengen zur Verfügung gestellt. Betrachtet man den Inhalt des Pansens, dann bemerkt man noch zahlreiche grobe Anteile: z. B. Strohhalme, Blattanteile, Stiele usw. Alle diese noch nicht genügend fein zermahlenen Bestandteile unterliegen dem Wiederkauakt. Ist der verschluckte Speisebrei fein genug, dann vollzieht sich reflektorisch eine sehr interessante Erscheinung. An der Stelle, an der das Speiserohr in die Vormägen einmündet, erkennt man seine Fortsetzung in Gestalt einer sich deutlich von der Umgebung absetzenden Schleimhautstrecke in Gestalt einer flache Rinne. Sie kann nun dadurch, daß an ihrem Rande durch Muskelwirkung Wülste entstehen in ein mehr oder weniger geschlossenes Rohr verwandelt werden. Es führt zum Blättermagen (Psalterium) und zum Labmagen. Der erstere ist außerordentlich kunstvoll gebaut. Er gleicht in seiner ganzen Einrichtung einer Filterpresse. Zahlreiche Blätter, die von der Vormagenwand ausgehen, folgen auf einander. Es handelt sich um Schleimhautfalten, zwischen die in noch nicht aufgeklärter Weise sich eine Lage von Speisebrei in beschränkter Dicke einschiebt. Die ganze Masse ist außerordentlich fein zerkleinert. Man kann kaum noch definierbare Gebilde erkennen. Im Blättermagen erfolgt eine sehr weitgehende Entwässerung des zunächst noch sehr feuchten Speisebreis. Er gelangt dann in den eigentlichen Magen. Wie er aus den Fächern des Blättermagens heraus und in den Magen hineingelangt, ist noch nicht erkannt.

Begeben wir uns nun zur Frage der motorischen Leistungen des Magens. Es ergibt sich als erstes Problem: wie gelangt der durch die Kardia eingetretene Speisebrei zu jener Pforte des Magens (Pylorus), durch die er in den Darm (Duodenum) übertritt. Hierzu gesellen sich noch weitere Fragestellungen. Der Magen hat nicht nur die Funktion, als Bahn für die Weiterleitung des Speisebreis (Chymus) zu dienen; in seiner Höhle vollziehen sich vielmehr Verdauungsvorgänge. Eiweiß wird durch Pepsin-Salzsäure in Peptone verwandelt[1]). Es kann Fett hydrolysiert werden, wenn die geeigneten Bedingungen vorhanden sind[2]). Die Kohlehydratverdauung wird bei den Tieren, bei denen der Speichel die entsprechenden Fermente besitzt, im Magen solange fortgesetzt, bis sein gesamter Inhalt sauer reagiert[3]). Es sei vorweg genommen, daß in der Regel die zuerst in den Magen gelangenden Speiseteile von den später folgenden überlagert werden, so daß eine mehr oder weniger ausgesprochene Schichtung der verschluckten Massen entsteht[4]). Füttert man, durch bestimmte Zeitabschnitte getrennt,

[1]) Vgl. Bd. I. Vorlesung XXIII. — [2]) Vgl. Bd. I. Vorlesung XIV. — [3]) Vgl. Bd. I. Vorlesung V. — [4]) *P. Grützner: Pflüger*s Archiv. **106**. 463 (1905). — *W. Ellenberger: Pflüger*s Archiv. **114**. 93 (1906). — *A. Scheunert:* Ebenda. **169**. 201 (1917). — *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer: Pflüger*s Archiv. **194**. 168 (1922). — Vgl. vor allem auch die Beobachtungen am Menschen bei *Rud. Kaufmann* und *Rob. Kienböck:* Med. Klinik. Nr. 30. 1150 (1911).

verschieden gefärbte Nahrung, und läßt man den Magen am besten in situ, um seinen Inhalt nicht in seiner Lagerung zu verändern, nach Eröffnung der Bauchhöhle gefrieren, dann sieht man auf einem Längs- oder Querschnitt ganz deutlich, daß die zuletzt aufgenommene Nahrung sich in der Mitte des gesamten Inhaltes befindet, während die zuerst verschluckte Speise der Magenwand anliegt.

Rückt nun Schicht um Schicht des Mageninhaltes in der Weise in den Bereich des sauren Magensaftes, daß die der Magenwand anliegenden Anteile verflüssigt und weggeführt werden, oder kommt es zu einer Vermischung der Inhaltsstoffe durch Muskeltätigkeit? Diese Frage ist im Laufe der Zeit sehr verschieden beantwortet worden.

Bevor wir die eben aufgerollten Fragen beantworten, wollen wir einige allgemeine Gesichtspunkte erörtern. Zunächst: wie kommt die Tätigkeit der Magenmuskulatur in Gang. Sie ist vom Willen unabhängig. Es handelt sich, wie beim größten Teil der Ösophagusmuskulatur, um glatte Muskelfasern. Sie unterstehen zwei Arten von Einflüssen. Einmal treten von außen Nervenfasern heran. Sie gehören einerseits dem N. sympathicus (N. splanchnicus) an, und andererseits handelt es sich um im N. vagus verlaufende Parasymphatikusfasern. In beiden Bahnen verlaufen Fasern, die die Magenbewegung anregen und hemmen. Im Splanchnikus überwiegt die letztere und im Vagus die erstere Wirkung. Ferner verlaufen in beiden Nerven auch zentripetale (sensible) Fasern. Sie bilden einen Teil der Reflexbahn. Außerdem enthält die Magenwand Ganglienzellen. Ihre Anwesenheit läßt uns verstehen, weshalb der seiner Nerven beraubte Magen noch Bewegungen zeigt, ja man kann sogar aus verschiedenen Teilen der Magenwand Streifen herausschneiden und sie außerhalb des Körpers unter geeigneten Bedingungen am Leben erhalten und ihre Bewegungen aufschreiben[1]). Bei derartigen Versuchen konnte gezeigt werden, daß die Magenmuskulatur sich nicht einheitlich verhält. Man muß vielmehr die gesamte Magenwand von der Kardia bis zum Pylorus in bestimmte, allerdings nicht scharf abgrenzbare Bezirke einteilen. Sie haben im Laufe der Zeit verschiedene Namen erhalten. Wir halten uns in der Hauptsache an die von *Forssell*[2]) eingeführten. Der höchste Teil des Magens führt den Namen Fornix (früher Fundus genannt). Er weist hauptsächlich zirkuläre Fasern auf (vgl. Abb. 8—11). Er enthält auch bei leerem Magen stets Luft. Sie gelangt durch Verschlucken in den Magen. Es folgt der mittlere Teil des Magens = Corpus und ihm schließt sich der Sinus (auch Magensack genannt) an. Er nimmt die etwas ausgebauchte, unterste Umbiegungsstelle ein. Der Magen wird bis zum Pylorus durch ein engeres Stück, genannt Canalis egestorius (Entleerungskanal), weitergeführt.

---

[1]) Vgl. u. a.: *Hofmeister* und *Schütz:* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmazie. **20**. 1 (1886). — *R. Magnus: Pflügers* Archiv. **102**. 123 (1904). — [2]) *Gösta Forssell:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 29 (1912); Fortschritte der Röntgenstr. Ergänzungsband 13. Hamburg, Gräfe u. Sillen. 1913. — Vgl. auch *Rieder:* Fortschritte auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 8. 3 (1904); Münchener med. Wochenschr. Nr. 35 (1904); Nr. 3 (1906). — *Holzknecht:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 5 (1906). — *Franz M. Groedel:* Deutsches Archiv f. klin Med. **90**. 433 (1907). — Vgl. weitere Literatur bei *Hans Dietlen:* Ergebnisse des medizinischen Röntgenverfahrens für die Physiologie. Ergebnisse der Physiologie. **13**. 47 (1913). — *A. E. Barclay:* J. of anat. **54**. 258 (1920). — *E. Kratzeisen:* Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. **71**. 361 (1923).

Betrachtet man den Magen von außen, so erkennt man an der Grenze des oberen und mittleren Drittels an der großen Kurvatur in der

Abb. 8.

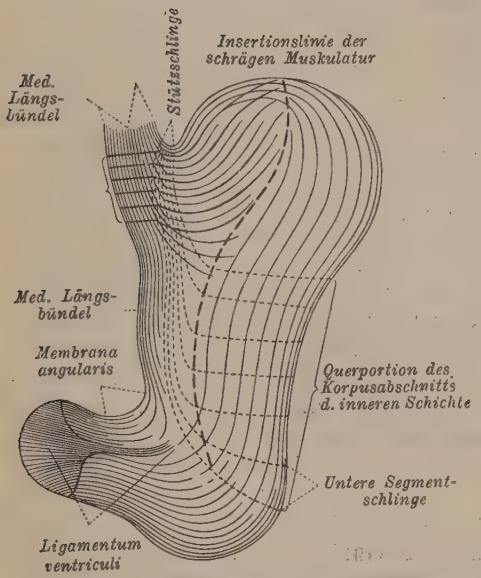
Magen aufgenommen bei aufrechter Stellung der Person.

Abb. 9.

Magen aufgenommen in Rückenlage der Person.

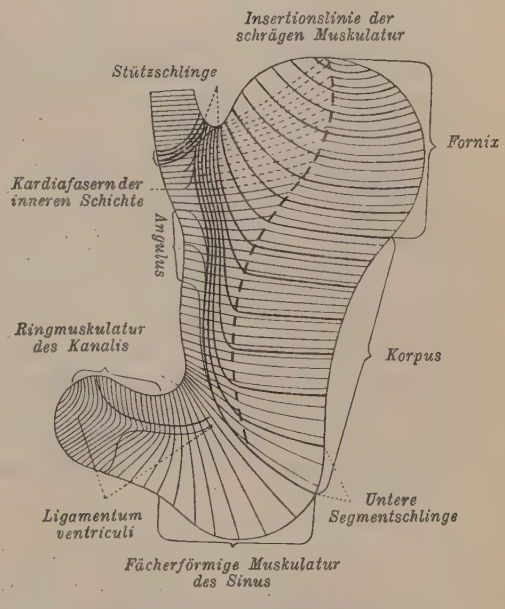
Entnommen: *Herbert Assmann:* Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. F. C. W. Vogel, Leipzig 1924.

Abb. 10.



Schema der Längsmuskulatur des menschlichen Magens nach *Forssell.*

Abb. 11.



Schema der Quer- und Schrägmuskulatur des menschlichen Magens nach *Forssell.*

Entnommen: *Herbert Assmann:* Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. F. C. W. Vogel, Leipzig 1924.

Richtung nach dem Pylorus zu fortschreitende, zirkuläre Kontraktionen. Sie zeigen sich als Einkerbungen. Diese sind an der großen Kurvatur tiefer als an der kleinen. Sie nehmen nach abwärts mehr und mehr zu.

Auch in der Schnelligkeit des Fortschreitens der peristaltischen Bewegung zeigt sich ein Unterschied zwischen der Gegend der großen und kleinen Kurvatur. Sie ist an der letzteren kleiner, ja an der Umbiegungsstelle kommen sie fast zum Stillstand. Es kommt in dieser ganzen Erscheinung der verschieden große Weg, den die Wellen an der großen und der kleinen Kurvatur zurückzulegen haben, zum Ausdruck. Nunmehr setzen gegen den Pylorus zu viel stärkere Kontraktionen ein, ja die Einkerbungen können an der Grenze von Sinus und Canalis egestorius so unvermittelt tief ausfallen, daß manche Forscher von einem Sphinkter sprechen und die Anschauung vertreten, daß durch seine Tätigkeit der dem Pylorus benachbarte Magenteil (auch Antrum pylori genannt) von der übrigen Magenhöhle abgeschnürt werden kann[1]). Es ist fraglich, ob die Annahme eines solchen „Abschnürers" zurecht besteht. Auf alle Fälle zeigen die Bewegungsvorgänge im Bezirk des Canalis egestorius quantitativ und auch zum Teil qualitativ einen anderen Charakter als im übrigen Teil der Magenwand. Unmittelbar vor dem Pylorus vollziehen sich Kontraktionen in allen Richtungen. Entweder wird jetzt der Speisebrei durch den geöffneten Pylorus ausgetrieben oder aber nach rückwärts in den übrigen Mageninhalt gedrückt. Man hat in bezug auf die Tätigkeit der Magenmuskulatur eine peristaltische Bewegung unterschieden, durch die der Speisebrei von der Kardia weg zum Pylorus übergeführt wird, dazu kommt dann in der Pylorusgegend noch eine Misch- und Austreibungsbewegung hinzu. Die über die Magenwand hinweg laufenden Wellen (mehr oder weniger tiefe Schnürfurchen) folgen sich in Intervallen von etwa 18—22 Sekunden. Die Dauer einer Welle beträgt durchschnittlich 21 Sekunden, doch scheinen in bezug auf die Zeit, die vergeht, bis eine neue Welle einsetzt und bis eine solche den Pylorus erreicht hat, je nach den vorhandenen Bedingungen — z. B. Abhängigkeit von der Art und Beschaffenheit des Speisebreies — erhebliche Unterschiede zu bestehen[2]). Hervorgehoben sei ausdrücklich, daß neben der Ankunft von Wellen, die in der geschilderten Weise über die Magenwand verlaufen, im Pylorusanteil selbständige peristaltische Muskelkontraktionen stattfinden können. Alle hier geschilderten Vorgänge beziehen sich auf den Magen des Menschen[3]). Sie sind im wesentlichen bei Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen verfolgt worden[4]). In Übereinstimmung mit den erwähnten Feststellungen über die quantitativ ganz verschiedenen Muskelwirkungen in den einzelnen Magenabschnitten steht die Beobachtung, daß im Fornix der Druck 2—6 *cm* Wasser und in der Pylorusgegend bis über 50 *cm* betragen kann[5]).

---

[1]) Vgl. z. B.: *Stieve:* Anatom. Anzeiger. **51**. (1919). — *L. Aschoff: Pflügers* Archiv. **201**. 67 (1923). — [2]) Vgl. hierzu *Rud. Kaufmann* u. *Robert Kienböck:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 29 (1911). — *Schicker:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **104**. 566 (1911). — [3]) Wichtige Feststellungen über den Ablauf der Tätigkeit der Magenmuskulatur im Sinne einer gesetzmäßigen Folge von Erschlaffung und Kontraktion haben *H. Wheelon* u. *J. E. Thomas* (Americ. J. of. physiol. **59**. 72 [1922] mittels Enterographen (Ballonsonden) gemacht. — [4]) Vgl. hierzu u. a.: *C. Kästle, H. Rieder* u. *J. Rosenthal:* Z. f. Röntgenstr. **12**. 1 (1911). — *G. Forssell:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 29 (1912). — *Herbert Assmann:* Die klin. Röntgendiagnostik der inneren Krankheiten. 3. Aufl. F. C. W. Vogel, Leipzig, 1924. — [5]) *Fr. Moritz:* Zeitschrift für Biologie. **32**. 313 (1895); **42**. 565 (1901).

Beobachtungen an überlebenden Magenteilen haben ergeben[1]), daß die spontanen Kontraktionen des Fornix regelmäßiger und häufiger sind, als diejenigen am Pylorus. Die Dauer der Erregung ist nach chemischen und elektrischen Reizen am ersteren Magenteil länger als am letzteren. Interessant ist, daß der Pylorus zur Anregung von Bewegungsvorgängen eines stärkeren Reizes bedarf als der Fornix. Ferner ist von großer Bedeutung, daß die Pylorusmuskulatur auf mechanische Reize ganz besonders eingestellt ist. Diese Feststellung läßt uns erkennen, daß ohne Zweifel auch unter normalen Verhältnissen, der Speisebrei nicht nur chemische und vielleicht physikalisch-chemische Reize ausübt und dadurch reflektorisch Bewegungen hervorruft, sondern es dürften insbesondere für die Gegend des Pylorus mechanische Einwirkungen — z. B. Dehnung — eine wesentliche Bedeutung als Reizauslöser besitzen.

Wir sind nun noch die Antwort auf die oben aufgeworfene Frage schuldig, ob der Mageninhalt durch Muskelwirkung ganz allgemein vermischt wird. Wie aus der gegebenen Schilderung der Tätigkeit der Magenmuskulatur hervorgeht, ist dies ohne Zweifel für den größten Teil des Magens nicht der Fall. Vielmehr dürfte der unter der Wirkung des Magensaftes mehr oder weniger verflüssigte Anteil des Chymus bei den peristaltischen Bewegungen nach dem Pylorus zu fließen. Kompaktere Massen kommen mit neuem Magensaft in Berührung, neue Schichten des Mageninhalts gelangen in die Nähe der Schleimhaut. Nur in der Pylorusgegend ist eine Mischbewegung festgestellt.

Die Magenwand übt auf den Mageninhalt ständig einen gewissen Druck aus. Der leere Magen ist nicht als ein schlaffer Sack aufzufassen, dessen Wände erst dann eine mehr oder weniger große Spannung aufweisen, wenn er einen gewissen Füllungsgrad erreicht hat, vielmehr steht der eben vorhandene Inhalt immer unter einem bestimmten Druck, hervorgerufen durch einen bestimmten, dem Füllungszustand angepaßten Spannungszustand der gesamten Magenmuskulatur[2]). Wir haben oben schon erwähnt, daß wir den eigenartigen aktiven Zustand der Muskulatur, der ständig einen bestimmten Grad der Spannung gewährleistet und unausgesetzt unter der Herrschaft von Impulsen steht, die einerseits von sensiblen Anteilen eines Reflexbogens aufgenommen und in diesen Muskelzellen in fein abgestufter Weise übermittelt werden, Tonus nennen. Die ganze Form des Magens wird durch ihn bedingt[3]).

Mit der Zunahme der Füllung des Magens erfolgt Schritt für Schritt ein Rückgang des Spannungsgrades der Magenmuskulatur, eine Ausnahme macht nur derjenige des Canalis egestorius. Mit der Änderung des Tonus der Muskelfasern vollzieht sich auch eine Lageänderung. Es gilt diese Beobachtung ganz allgemein für Hohlorgane, bei denen der umschlossene Hohlraum verändert wird, ohne daß der Innendruck eine bleibende Änderung erfährt[4]). Von großem Interesse ist, daß die Muskulatur der Bauch-

---

[1]) *Ernst Gellhorn* u. *Werner Budde: Pflüger*s Archiv. **200**. 604 (1923). — Vgl. auch *Mangold:* Zentralbl. f. Physiol. **25**. 1095 (1911). — *Fritz Poos: Pflüger*s Archiv. **201**. 83 (1923). — [2]) *G. Kelling:* Z. f. Biol. **44**. 161 (1903) und *Volkmann*s klin. Vorträge. Innere Med. Nr. 144 (1903). — [3]) *Th. Klee:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 19. 1044 (1914). — *Lüdin:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 26 (1913). — [4]) *Grützner:* Ergebnisse der Physiol. III. 2, 12 (1904). — *Konrad Sick* und *Fritz Tedesko:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **92**. 416 (1908).

wand sich in ihrem Spannungszustand ebenfalls reflektorisch dem Füllungszustand des Magens anpaßt[1]).

Wir müssen uns nun noch der wichtigen Frage zuwenden, was für ein Zusammenhang zwischen den in der Magenwand befindlichen Nervenzentren und den von außen an den Magen herantretenden Nervenbahnen besteht. Können wir die Funktion der einzelnen Innervationen scharf trennen? Um die Bedeutung von zu einem Organ oder zu bestimmten Zellarten eines solchen hinlaufenden Nerven feststellen zu können, verfügen wir über mannigfache Methoden. Zunächst können wir insbesondere bei motorischen Bahnen ziemlich rasch zu einem Ergebnis kommen, indem wir den betreffenden Nerven durchschneiden und ihn damit in einen peripheren, mit dem Erfolgsorgan in Zusammenhang bleibenden, jedoch vom Zentrum getrennten Teil zerlegen und in einen solchen, der zwar mit dem Nervenzentrum die Verbindung aufrecht erhält, jedoch keine Beziehung zum Erfolgsorgan mehr hat. Vorausgeschickt werden muß, daß die Leitung von Erregungen in Nervenbahnen an ihre Kontinuität geknüpft ist. Jetzt beobachten wir das Verhalten des von dem Nerven versorgten Organs. Wir können ferner den betreffenden Nerven reizen und endlich auch verfolgen, ob in ihm Aktionsströme — ein Zeichen von stattfindenden Erregungsvorgängen — nachweisbar sind.

Der Durchschneidungsversuch ist nicht so einfach zu beurteilen, wie es auf den ersten Augenblick erscheint. Wir müssen in jedem einzelnen Falle die gegebenen Verhältnisse genau berücksichtigen. Wir haben selten rein motorische oder rein sensible Nerven vor uns. Mit der Störung der Kontinuität der Leitung verhindern wir auch, daß von der Peripherie Erregungen nach dem Zentrum laufen. Ein Reflexbogen kann so an zwei Stellen unterbrochen sein — die zentripetalleitende und die nach der Peripherie führende Bahn sind gestört. Unter Umständen kann jedoch auch der Fall in Frage kommen, daß wir in einem bestimmten Nerven die sensible Bahn durchschneiden, während der motorische Ast der Reflexbahn in einem anderen Nerven verläuft. In diesem Falle wäre die zentrifugale Bahn unberührt, und trotzdem zeigt sie keine Tätigkeit, weil die Zufuhr von Erregungen abgeschnitten ist!

Es steht, wie schon oben erwähnt, fest, daß die Magenwand nach Durchschneidung aller extragastralen Nerven Bewegungen zeigt. Damit ist erwiesen, daß die in der Magenwand liegenden Zentren für sich genügen, um Muskeltätigkeit zu unterhalten. Sehr schön konnte das am Magen des Hundes gezeigt werden. Durchschneidet man den Magen so, daß der mit dem Pylorus zusammenhängende Teil ganz vom übrigen Teil des Magens und damit auch von der Zufuhr extragastraler Reize abgeschnitten ist, so zeigt er doch noch alle ihm zukommenden Bewegungen. Auch die Öffnung und Schließung des Pylorus-Sphinkters vollzieht sich. Diese Tätigkeit der intragastralen Nervenzentren und -bahnen bedarf ohne Zweifel äußerer Reize. Es wirken mechanische Reize ein — Dehnung der Magenwand und dergleichen —, ferner chemische Reize: die Salzsäure des Magens und gewiß auch manche Inhaltsstoffe des Chymus wirken als Reiz. Man muß bei dieser Auffassung des Zustandekommens von Bewegungs-

[1]) *Georg Kelling:* Z. f. Biol. **44**. 161 (1903). — *O. Bruns:* Münchener med. Wochenschr. **67**. 654 (1920).

vorgängen sich vorstellen, daß es Reflexbahnen gibt, die ganz und gar in der Peripherie liegen. Es müssen Nervenbahnen vorhanden sein, die zentripetal leiten, wobei das Zentrum in den Ganglienzellen der Magenwand liegt. Von hier aus laufen zentrifugale Fasern zu den Muskelzellen hin. Man könnte von rein peripheren Reflexen sprechen. Dem Kardia-Sphinkter und demjenigen des Pylorus sind besondere Ganglienzellen zugeteilt[1]).

Was haben nun die extragastralen Nerven für eine Bedeutung? Sie können, wie ein einfacher Reizversuch ergibt, die Magenbewegung hemmen und beschleunigen. Daraus erkennen wir, daß die Möglichkeit besteht, diese von außen zu beeinflußen. Die in Frage kommenden Nervenbahnen haben wir schon S. 26 erwähnt. Ihre Zentren befinden sich in den Corpora quadrigemina und im Hals- und Brustmark. Klar zu Tage tritt die außerordentlich große Rolle, die Vagus und auch Splanchnikus spielen, in den folgenden Versuchen[2]). Bei einer Katze wurden Gehirn und Medulla oblongata durch Dekapitation entfernt. Damit war der Magen von jeder Führung von außen losgelöst. Er behielt im Wesentlichen seine Form bei, nur sank der Tonus. Die Magenmuskulatur arbeitete koordiniert automatisch dank dem Vorhandensein des *Auerbach*schen Plexus. Wurde jedoch nur das Großhirn ausgeschaltet, d. h. blieben N. vagus und splanchnicus in Zusammenhang mit ihren Zentren, dann ergab sich bei Ausschaltung des Vagus (durch starkes Abkühlen) keine Peristaltik und vollständiges Nachlassen des Tonus der Magenmuskulatur. Der Magen war vollkommen schlaff. Sobald man den N. vagus durch Erwärmen wieder zur Funktion bringt, ändert sich das ganze Bild sofort. Der zuvor erweiterte Canalis egestorius verengt sich. Es treten peristaltische Bewegungen auf. Der Pylorus öffnet sich und entläßt Chymus nach dem Duodenum. Wiederholt man die Abkühlung des Vagus, dann hört die Überführung von Speisebrei nach dem Duodenum auf, wieder wird die Magenwand schlaff und regungslos. Die Magenmuskulatur wird beim Fehlen des Einflusses des N. vagus allein vom N. splanchnicus (sympathicus) beherrscht. Es ist alles gehemmt.

Bringt man nun umgekehrt den Magen unter die ausschließliche Herrschaft des N. vagus (parasympathicus), indem man alle sympathischen Zuleitungen sorgfältig durchschneidet, dann ergibt sich das folgende Bild. Es zeigt sich maximale Tonuszunahme des Corpus und des Pylorusteiles des Magens. Die Muscularis mucosae ist krampfartig zusammengezogen. Der Krampf der Magenmuskulatur kann so stark werden, daß im Röntgenbild die Kontrastmasse aus den betreffenden Magenteilen ganz herausgepreßt erscheint. Der Fornix bleibt interessanterweise von dem Krampfzustand unberührt. Die peristaltische Bewegung des Magens ist gestört. Es finden trotzdem Entleerungen nach dem Duodenum hin statt. Sobald man nun den N. vagus durch Abkühlung ausschaltet, ändert sich das ganze Bild, das der Magen darbietet, sofort. Der Spasmus löst sich, es zeigt sich der Zustand des von extragastralen Nerven befreiten Magens.

Aus diesen wichtigen, von *Klee*[3]) erhobenen Befunden können wir folgendes ableiten. Die Magenmuskulatur steht bei normalen Verhält-

[1]) Vgl. *Openchowski:* Zentralbl. f. Physiol. **3**. 1 (1890). — [2]) Vgl. *Ph. Klee:* Münch. med. Wochenschr. Nr. 19. 1044 (1914). — Vgl. auch *Katschkowski: Pflügers* Arch. **84**. 6 (1901). — *Cannon:* Americ. J. of physiol. **17**. 429 (1906); Zbl. f. Physiol. **20**. 613 (1906). — [3]) l. c. Zitat [2]).

nissen unter beständiger Beeinflussung durch die extragastralen Nerven. Das Zusammenspiel der die Tätigkeit der Magenmuskulatur befördernden und hemmenden Fasern bewirkt, daß in jedem Augenblick entsprechend den vorhandenen Bedingungen, wie Füllungsgrad und dadurch bedingte Dehnung der Magenwand, chemische Reize aller Art usw., der Tonus der Muskulatur, die peristaltische Bewegung, der Tonuszustand der Sphinkteren und insbesondere derjenige des Pylorussphinkters reguliert sind. Unausgesetzt verlaufen von der Magenschleimhaut aus Erregungen, verursacht durch bestimmte qualitativ und quantitativ fein abgestimmte Reize, nach den erwähnten Zentren in Brust- und Halsmark bzw. den Vierhügeln. Von da aus gehen entlang den motorischen Bahnen Erregungen, die fördernd oder hemmend auf die Tätigkeit der Magenmuskulatur einwirken. In jedem Augenblick sehen wir einen Zustand vor uns, der die Resultante aus dem Zusammenwirken der einzelnen Magennerven und der automatischen Zentren darstellt. Es besteht auch die Meinung, daß der Vagus und vielleicht auch der Splanchnikus den automatischen Zentren nur einmalige, wegweisende Impulse geben, worauf dann diese selbst ihre Automatie vollziehen.

Es ist hier nicht der Ort auf die zahlreichen Störungen der motorischen Funktionen des Magens und auf die beobachteten Formveränderungen einzugehen. Es muß hier genügen, darauf hinzuweisen, daß die Kenntnis der motorischen Funktionen des Magens und der Bedeutung der einzelnen zu ihm hinführenden Nervenbahnen und der in seiner Wand enthaltenen Nervenzentren die Erkenntnis der Ursachen zahlreicher Veränderungen des normalen Zustandes mächtig gefördert hat. Wir kennen z. B. Atonien und Spasmen. Wir können die Folgeerscheinungen solcher Zustände voraussehen, weil wir die normalen Funktionen der in Frage kommenden Magenanteile kennen. Von ganz besonderem Interesse ist die oben gemachte Feststellung, daß zur normalen Funktion der gesamten Magenmuskulatur die fein abgestufte Zusammenarbeit von die Bewegung fördernden und hemmenden Fasern gehört. Erhält einer von den beiden Impulsen die Alleinherrschaft, dann sind die Störungen groß und vor allem viel größer und schwerer, als wenn gar kein extragastraler Einfluß vorhanden ist!

Erwähnen wollen wir noch, daß der Magen ohne Zweifel auch unter dem Einfluß des Großhirns steht[1]). Wut, Angst, Unlustgefühle und dergleichen können die Magenbewegungen zum Stehen bringen. Die Einwirkung auf die Magenmuskulatur erfolgt über die Zentren der erwähnten extragastralen Nerven.

Gibt es einen Ruhezustand für die Magenmuskulatur? Ohne Zweifel gibt es Zeiten stark herabgesetzter und vielleicht auch vorübergehend ganz aufgehobener, äußerlich sichtbarer Muskeltätigkeit — ein bestimmter Tonus bleibt immer aufrecht erhalten. So ist bekannt, daß während des Schlafes die Magenbewegung beschränkt bis aufgehoben ist. Interessanter Weise ist festgestellt worden, daß im Hungerzustand der Magen sich nicht in Ruhe befindet. Vielmehr zeigt der leere Magen rhythmische, schwache und in größeren Zwischenräumen auftretende, je 30 Se-

[1]) *W. B. Cannon:* The mechanical factors of digestion. London 1911.

kunden andauernde, stärkere Kontraktionen[1]). Sie sind Hungerkontraktionen genannt worden. Die erwähnten Bewegungen finden sich in der Hauptsache am kardialen Teil und dem Fornix des Magens. Der Pylorusteil ist weniger daran beteiligt.

Auf Grund dieser Beobachtungen hat man den autonomen Zentren in der Magenwand bei der Entstehung des Hungergefühles eine entscheidende Rolle zuerkannt. Man hat lange Zeit vermutet, daß Änderungen in der Zusammensetzung des Blutes das Hungergefühl bedingen würden[2]). Es konnte nun gezeigt werden, daß bei Durchströmung des Magens mit Blut eines hungernden Tieres die charakteristischen Hungerkontraktionen auftreten. Es ist fraglich, ob man aus dem Ergebnis dieses Versuches ohne weiteres auf den Entstehungsort des Hungergefühls schließen darf. Es gibt wahrscheinlich mehrere Zustände im hungernden Organismus, die den Komplex des Hungergefühls bedingen. Eine gewiß leicht zu machende Erfahrung könnte hier Klarheit bringen. Es kommt nämlich nicht so selten vor, daß der Magen wegen Erkrankung entfernt werden muß. Zeigen nun magenlose Individuen noch Hungergefühl? Diese Frage ist meines Wissens noch nicht eindeutig beantwortet. Man darf jedoch voraussetzen, daß schon längst darüber berichtet wäre, wenn Individuen ohne Magen des Hungergefühles verlustig gegangen wären! Neben dem Hungergefühl besteht noch ein Gefühl der „Magenvölle". Jemand, der gewohnt ist, bestimmte Nahrungsmittel in gewisser Menge aufzunehmen, wird unter Umständen bei einer anderen, an sich durchaus ausreichenden Nahrung nicht voll befriedigt sein[3]). So wird z. B. eine Person, die gewohnt ist, sich von größeren Mengen Kartoffeln oder Mehlspeisen zu nähren, nicht das Gefühl der ausreichenden Sättigung haben, wenn sie z. B. Fleisch und Gemüse aufnimmt. Es vergeht einige Zeit, bis die „Umstellung" auf die neue Art und Menge von Nahrung erfolgt ist[4]).

Wir haben eben darauf hingewiesen, daß der Magen vollständig entfernt werden kann, ohne daß das Leben direkt gefährdet ist. Es erregte seiner Zeit großes Aufsehen, als Versuche über die Ausschaltung des Magens bzw. seine Entfernung aus dem Körper an Tieren durchgeführt wurden[5]). Unterdessen sind auch viele Erfahrungen am Menschen gemacht worden[6]). Es steht fest, daß die Verdauung und Ausnützung der Nahrung ohne die Tätigkeit des Magens möglich ist. Die Verdauungssäfte des Darmkanales können die zusammengesetzten organischen und organisch-anorganischen Nahrungsstoffe zerlegen. Die Verdauung im Magen ist insbesondere für den Abbau der Proteine sehr nützlich, jedoch nicht unentbehrlich — abgesehen von einigen besonderen Produkten, wie Bindegewebe

---

[1]) *W. N. Boldyreff:* Zbl. für Physiol. **18**. 457 (1904). — *A. J. Carlson:* Americ. J. of physiol. **31**. 151, 175, 212, 318 (1913); **32**. 245, 369, 389, 398 (1919); **33**. 95, 126 (1914). — *E. Bulatav* und *A. J. Carlson:* Ebenda. **69**. 107 (1924). — *S. W. Anitschkow:* Z. für die gesamte experim. Mediz. **42**. 405 (1924). — [2]) Vgl. hierzu *A. Fick:* Kompendium d. Physiol. d. Menschen. 2. Aufl. 317 (1874). — [3]) Vgl. auch *M. Haudek* und *Rob. Stigler: Pflügers* Arch. **133**. 145 (1910). — [4]) *Otto Kestner* [Deutsche med. Wochenschr. **45**. 285 (1919)] unterscheidet noch einen „Sättigungswert" der Nahrung. Er versteht darunter die Zeit, während der sie die Verdauungsorgane in Anspruch nimmt. — [5]) *F. F. Kaiser: Czernys* Beiträge zur operativen Chirurgie. S. 141. Stuttgart (1878). — *F. v. Filippi:* Deutsche med. Woch. 780 (1894). — *J. Carvallo* u. *V. Pachon:* Arch. d. physiol. **27**. 349, 766 (1896). — *M. Ogata:* Arch. f. Anat. u. Physiol. 89 (1883). — [6]) Vgl. *C. Schlatter:* Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. **27**. 705 (1897).

und dergl. Der Magen ermöglicht es uns, in relativ kurzer Zeit größere Nahrungsmengen aufzunehmen. Er dient in dieser Hinsicht als Vorratskammer. Fehlt er, dann müssen die Mahlzeiten häufiger sein. Die Zufuhr der Nahrung muß in kleinen Anteilen erfolgen. Sie muß ferner gut zubereitet, dünnbreiig und möglichst körperwarm sein. Der Magen gestattet, innerhalb recht weiter Grenzen kalte und warme Speisen aufzunehmen. Er gibt den Chymus, wie wir noch erfahren werden, in kleinen Anteilen an den Darm ab und verhütet so seine zu starke und plötzliche Füllung.

Man hat dem Magen auch eine große Bedeutung als Schutzorgan zugeschrieben. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure für viele Mikroorganismen nicht gleichgültig ist. Es werden unter normalen Verhältnissen Gärungs- und Fäulnisvorgänge unterdrückt[1]).

Es interessiert uns noch zu erfahren, wie lange Zeit eine Mahlzeit im Magen verbleibt. Es sei gleich hervorgehoben, daß sich die Verweildauer einer bestimmten Menge von Chymus im Magen bei Bekanntsein der Portionen, die bei jeder Entleerung in das Duodenum übertreten und der Anzahl der peristaltischen Wellen, die über die Magenwand in einer bestimmten Zeit hinlaufen, nicht berechnen läßt, weil nicht jedes „Anschlagen" einer solchen Welle den Pylorus zur Öffnung bringt. Die Raschheit der Entleerung des Magens hängt von vielen Momenten ab. Der Tonus der Magenmuskulatur, die übrigen motorischen Funktionen der Magenwand in allen ihren Abhängigkeiten von innen und außen — Reize auf die Schleimhaut bzw. die Magenwand thermischer, mechanischer, chemischer Art, Reflexe der großen Reflexbahnen, d. h. über die extragastralen Nervenbahnen laufend und von den verschiedensten Stellen aus eingeleitet (so wissen wir, daß vom Darm aus Reize ausgehen können, die Einfluß auf die Magentätigkeit haben) — sind maßgebend für die Abgabe des Chymus an den Darm. Endlich spielen auch psychische Momente dabei eine bedeutsame Rolle. Wir werden bald erfahren, daß die Sekretion des Magensaftes auch von solchen stark abhängig ist, und ferner Reflexvorgänge aller Art auch für sie maßgebend sind. Nun steht die Magensaft- und insbesondere die Salzsäure-Sekretion wieder in Zusammenhang mit den motorischen Leistungen des Magens. So hat man beobachtet, daß ein hoher Gehalt an Salzsäure die Entleerung des Magens verlangsamt[2]) und umgekehrt ein niedriger sie beschleunigt. Interessant ist die Beobachtung, daß der Magen rascher entleert wird, wenn die Mahlzeit mit Eßlust als ohne diese aufgenommen wird[3]). Auch die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung ist von Einfluß[4]). Fettreichtum der Nahrung verzögert die Magenentleerung. Sehr rasch verlassen im allgemeinen Flüssigkeiten den Magen, selbst dann, wenn er mit Speisebrei gefüllt ist[5]). In

[1]) Vgl. u. a. *Falk: Virchows* Archiv. **93**. 117 (1883). — *R. Koch:* D. med. Woch. Nr. 45 (1884). — [2]) *B. P. Babkin:* Quart. J. of exp. phys. **14**. (1924). — *Lussana:* Arch. di fisiol. **1**. 149 (1909). — *P. S. Kupaloff: Pflügers* Archiv. 204. 42 (1924). — [3]) *Martin Haudek* u. *Robert Stigler:* l. c. — [4]) Vgl. *W. B. Cannon:* Americ. J. of physiol. 25. 15 (1906); *Nagels* Handbuch der Physiol. 2. 568 (1907). — *F. Best* u. *O. Cohnheim:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 51 (1911). — [5]) *O. Cohnheim* [Münchener med. Wochenschr. 2581 (1907)] nahm die Bildung einer besonderen Rinne an, die Flüssigkeiten das rasche Durchfließen durch den Magen gestatten sollte, jedoch haben weitere Beobachtungen diese Ansicht nicht bestätigt. Vgl. *A. Scheunert: Pflügers* Archiv. **144**. 411 (1912). — *G. Katsch* u. *v. Friedrich:* Mitt. aus d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie. **34**. 343 (1921). — *J. C. Lehmann:* Arch. f. klin. Chirurgie. **127**. 357 (1923). — *K. H. Bauer:* Ebenda. **124**. 565 (1923). — *Carl Schwarz: Pflügers* Archiv. **202**. 491 (1924).

dieser Hinsicht gewinnt der Umstand, daß Milch im Magen gerinnt, d. h. zum Teil in feste Nahrung verwandelt wird, erhöhtes Interesse. Wir erkennen die biologische Bedeutung des ganzen Vorganges. Der Säugling besitzt keine Einrichtungen zum Zerkleinern der Nahrung. Er erhält sie flüssig (Milch). Die Verdauung im Magen ist durch die Ausfällung des Kaseinogens in Form des Kalksalzes des Kaseins unter Mitreißung von Fett gewährleistet. Das Milchfett zeigt die Eigentümlichkeit auch bei saurer Reaktion emulgiert zu werden. Die Lipase des Magensaftes kann so eine ganz erhebliche Wirkung entfalten.

Hier ist der Ort, auf folgendes aufmerksam zu machen. Unter normalen Verhältnissen haben wir stets eine ganze Summe von Einflüssen zu berücksichtigen, die auf bestimmte Funktionen von Organen einwirken. Wir können wohl im Experiment einen bestimmten Einfluß besonders hervorheben, indem wir möglichst alle anderen Einwirkungen ausschalten oder doch stark zurückdämmen. So können wir die Nahrung in ihrer Zusammensetzung wechseln und bald diese, bald jene Komponente besonders hervortreten lassen. Wir können psychische Einflüsse hervorrufen usw. Wir dürfen bei den natürlichen Verhältnissen jedoch nie außer acht lassen, daß die Modifikationen jeder einzelnen Funktion die Resultante von zahlreichen Faktoren darstellt. Ein Beispiel möge das erläutern. Es ist erwiesen, daß Fettreichtum der Nahrung die Entleerung des Magens verzögert, besonders stark dann, wenn hochschmelzende Fettarten verabreicht werden. Es ist nun wohl möglich, daß in einem bestimmten Falle diese Beobachtung gar nicht zutrifft! So könnte es sein, daß aus anderen Gründen die Entleerung des Magens stark beschleunigt ist. Es konkurrieren die hemmenden und die beschleunigenden Momente. Das Ergebnis ist die Resultante aus diesen Einflüssen. Es können mehrere hemmende und mehrere fördernde Momente sich geltend machen. Daraus folgt, daß jede einzelne Beobachtung sorgfältig analysiert werden muß. Wir können am lebenden Organismus nicht so experimentieren, wie beim Reagenzglasversuch! Bei diesem beherrschen wir die Bedingungen und können eine nach der anderen nach Belieben ändern und oft nur einen ganz bestimmten Einfluß beseitigen oder besonders betonen, obwohl auch bei Reagenzglasversuchen nie außer acht gelassen werden sollte, daß oft mit der beabsichtigten Veränderung von nur einer Bedingung vielfach sehr viele Änderungen sich geltend machen (Zustandsänderungen, Veränderungen der Reaktion usw.). Im Organismus haben wir die Bedingungen nicht in der Hand. Wir versuchen den Einfluß eines bestimmten Nahrungsmittels, den Einfluß der Feinheit der verschluckten Speise usw. auf die Funktionen des Magens und versäumen vielleicht, psychische Einwirkungen usw. fern zu halten. Vielleicht gehen gerade im Augenblick der Beobachtung vom Darm Einwirkungen auf den Magen aus, die seine motorischen Funktionen verändern. Vielleicht ist auch die Magensaftsekretion, die direkte und indirekte Einflüsse auf die Magenmuskulatur ausübt, d. h. mittels der Salzsäure und durch bei der Verdauung entstehende Produkte, beeinflußt. Mit diesen Bemerkungen beabsichtigen wir mit allem Nachdruck darauf hinzuweisen, daß man nicht einfach aufzählen kann, wie der und jener Einfluß in jedem Falle wirken muß, vielmehr muß jeder Einzelfall unter dem Gesichtspunkt des mannigfaltigen Zusammenwirkens einer ganzen Reihe von Bedingungen betrachtet werden. Ins-

besondere muß der Arzt bei Störungen aller Art sich immer klar bewußt bleiben, wie innig alle Vorgänge mit einander verflochten sind. Dazu kommt, daß in sehr vielen Fällen Kompensationsvorgänge sich einstellen. Ein bestimmter Einfluß müßte sich in bestimmter Weise geltend machen, wenn nicht eine weitere Einwirkung stattfände und die erwartete Wirkung ausschlöße bzw. sogar ins Gegenteil verwandelte. Viele als widerspruchsvoll gedeutete Feststellungen über die Beeinflussung bestimmter Funktionen sind in Wirklichkeit Ergebnisse von Versuchen, die unter ganz verschiedenen Bedingungen sich vollzogen haben. Ihre Befunde sind deshalb nicht vergleichbar. Es fehlt sehr oft die Berücksichtigung der Gesamtheit der Einflüsse, die für den Ablauf bestimmter Funktionen entscheidend ist.

Ein Nachdenken über das eben Mitgeteilte führt ganz von selbst zum Schlusse, daß es nicht möglich ist, die Funktionen der Zellen und Organe durch „Auswendiglernen“ sich zu merken. Vielmehr ist ein durch tiefes Versenken in alle Einzelheiten nötiges Studium erforderlich, um dem Arzt die Verwertung der Ergebnisse des Wesens und der Beeinflussung normaler Vorgänge am Krankenbett zu ermöglichen. Er muß jede Funktion in allen ihren Komponenten und in ihren Abhängigkeiten klar erkennen, erst dann wird er Abweichungen und ihre Ursachen eindeutig erfassen und damit die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen folgerichtig ergreifen können. Der Arzt muß als Forscher an den Kranken herantreten! Er begreift dann, daß scheinbar gleichartige Störungen von mannigfaltigen Ursachen beherrscht sein können. Er versteht dann auch, daß nicht eine Therapie für alle solche Fälle erfolgreich sein kann, vielmehr muß es das Bestreben des Arztes sein, jede beobachtete Störung auf ihre letzten Ursachen zu prüfen und die Behandlung darnach einzurichten. Der Arzt wird dann ganz von selbst der wissenschaftlichen Forschung weiter folgen und verstehen, daß die Kenntnis der normalen Funktionen aller Organe in ihren Wechselbeziehungen zu einander das Fundament seiner ganzen Ausbildung sein muß.

Vorlesung 3.

Die motorischen Funktionen des Verdauungsapparates.

Magen *(Fortsetzung)*, Duodenum, Dünndarm, Kolon, Rektum.

Der Magen besitzt zwei Öffnungen, die beide durch Ringmuskulatur in Gestalt eines unabhängig von der übrigen Magenmuskulatur funktionierenden Schließers (Sphinkters) geschlossen oder offen gehalten werden. Die eine, die Kardia, steht in Verbindung mit dem Ösophagus und die andere, der Pylorus, mit dem Duodenum. Die Sphinkteren beider Öffnungen besitzen einen mehr oder weniger starken Tonus. Sowohl das Röntgenbild als auch die direkte Beobachtung, die namentlich beim Pylorus leicht vom Duodenum nach Anlegung einer Fistel an diesem möglich ist, zeigen, daß ohne jeden Zweifel beide Sphinkteren auf bestimmte Reize hin erschlaffen bzw. sich kontrahieren.

Von dem Verhalten der Kardia beim Anlangen von verschluckten Bissen haben wir schon gesprochen. Es erübrigt noch die Frage aufzuwerfen, ob sie nur vom Ösophagus aus zur Öffnung kommt oder aber, ob es auch Zustände gibt, unter denen vom Magen oder von außerhalb dieses Organes aus der Weg zum Ösophagus frei gegeben werden kann. Das ist in der Tat der Fall. Zunächst ist zu bemerken, daß der Tonus des Kardia-Sphinkters bei Anwesenheit von Salzsäure bzw. bei saurer Reaktion des Mageninhaltes erhöht, bei neutraler und vor allem bei alkalischer Reaktion herabgesetzt ist. In den letzten beiden Fällen öffnet sich die Kardia, und es tritt Speisebrei in das untere Ende des Ösophagus. Es setzen sofort in diesem peristaltische Bewegungen ein, durch die der Chymus dem Magen wieder zugeführt wird. Bei Überschreiten eines gewissen Druckes innerhalb des Magens (etwa 25 cm^3 Wasser) öffnet sich die Kardia gleichfalls. Es kommt zum Aufstoßen oder zum Erbrechen.

Der Brechvorgang ist als ein Schutz zu betrachten. Er tritt bei verschiedenen Tierarten, wie die Erfahrung zeigt, verschieden leicht ein. Karnivoren brechen leicht. Oft beobachtet man, daß hastig und in großen Mengen verschluckte Speisen erbrochen und sofort wieder aufgenommen werden. Bei Herbivoren dürfte der Brechakt etwas Seltenes sein. Interessant ist das dem Brechakt wohl nahe verwandte Herauswürgen des sog. Gewölles bei Raubvögeln. Diese verschlingen ihre Opfer mit Haut und Haaren bzw. Federn, Klauen usw. Von Zeit zu Zeit wird das Unverdauliche aus dem Magen durch die Speiseröhre entfernt.

Der Brechakt stellt einen sehr komplizierten Vorgang dar. Ist er ausgelöst, dann greifen eine ganze Reihe von Maßnahmen in koordinierter

Reihenfolge ein. Es erfolgt eine tiefe Inspiration. Die Glottis wird geschlossen. Es tritt eine starke Kontraktion der Bauchmuskeln ein, wodurch der intraabdominale Druck gesteigert und zugleich auch ein Druck auf den Magen ausgeübt wird. Bleibt die Kardia geschlossen, dann kommt es nicht zum Erbrechen, öffnet sie sich jedoch, dann wird Mageninhalt in die Speiseröhre getrieben, vorausgesetzt, daß der Pylorus geschlossen bleibt. Nun ist insbesondere bei der Beobachtung des Brechvorganges mittels Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen festgestellt worden, daß das der Fall ist. Die Peristaltik der Magenmuskulatur ist beim Brechakt vollständig gehemmt[1]). Die Magenwand selbst verhält sich nicht in allen Teilen passiv, vielmehr zeigt die Muskulatur des Pylorusteiles kräftige Kontraktionen, während diejenige des übrigen Magens erschlafft bleibt[2]). Der nach außen getriebene Mageninhalt würde, wenn keine besonderen Maßnahmen getroffen wären, in den Larynx und auch in die Nasenhöhle gelangen können. Es vollziehen sich jedoch ganz entsprechende Vorgänge, wie beim Schluckakt. Wie schon erwähnt ist die Glottis während des Brechaktes geschlossen. Kehlkopf und Zungenbein werden durch die gemeinsame Wirkung der Mm. geniohyoidei, sternohyoidei, sternothyreoidei und thyreohyoidei nach vorne gezogen. Zugleich wird der Unterkiefer horizontal in der gleichen Richtung bewegt. Die Zunge liegt rinnenförmig ausgehöhlt am Boden der nach außen offenen Mundhöhle. Der Weg nach der Nasenhöhle ist genau so, wie beim Schluckakt verlegt. Begleitet ist der ganze Vorgang von Schweißausbruch und Erblassen der Haut (Verengerung von Hautgefäßen).

Der Brechakt untersteht ohne jeden Zweifel einer zentralen Leitung. Nur eine solche läßt das Zusammenwirken zahlreicher Vorrichtungen verstehen. Es kommen eine ganze Reihe von Nervenbahnen in Frage, die bestimmte Muskelgruppen, die am Brechvorgang beteiligt sind, innervieren. Es wird in der Medulla oblongata in unmittelbarer Nachbarschaft mit dem Atemzentrum ein Brechzentrum[3]) angenommen. Nach neueren Untersuchungen gehören ihm Zellen des sensiblen Vaguskernes an[4]). Daraus erklärt sich die Übertragung von Erregungen von all den Organen aus, von denen aus der N. vagus über zentipetale (efferente) Fasern verfügt. Das Brechzentrum kann in mannigfacher Weise erregt werden. Bekanntlich kann schon die Vorstellung von etwas Ekel Erregendem zum Brechen führen. Ferner ist bekannt, daß durch mechanische Reizung des Gaumens, der Zungenwurzel und des Rachens der Brechakt ausgelöst werden kann. Chemische und mechanische Reize bewirken auch vom Magen aus Erbrechen. Ferner hat man solches bei Reizen vom Darm aus und ferner vom Uterus (Schwangerschaft) und vom Harnapparat aus beobachtet. Der N. vagus und N. glossopharyngeus bilden bei dem reflektorisch eingeleiteten Brechvorgang den sensiblen Anteil des Reflexbogens, der N. sympathicus und N. vagus den motorischen. Der erstere veranlaßt Pylorusschluß und Hemmung

---

[1]) Vgl. hierzu *Lewy-Dohrn* und *Mühlfelder:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 9 (1910). — *v. Chylharz* und *Selka:* Wiener klinische Wochenschrift Nr. 21 (1912). — [2]) *Th. Openchowski:* Zentralblatt f. Physiologie. **3**. 1 (1889). — *W. B. Cannon:* Americ. J. of physiol. **1**. 359 (1898); **12**. 387 (1904); **23**. 105 (1909). — *O. Hesse: Pflüger*s Archiv. **152**. 1 (1913). — [3]) *Tumas:* Klin. Wochenschr. (russisch). Nr. 18. 21 (1887). — *Th. Openchowski:* Zentralbl. f. Physiol., **3**. 1 (1889). — [4]) *R. A. Hatcher* und *Soma Weiß:* The J. of pharmac. and experim. Ther. **22**. 139 (1923).

der Peristaltik, der letztere die Kontraktion des präpylorischen Teils der Magenmuskulatur, Erschlaffung des Fundus und Eröffnung der Kardia.

Besonderes Interesse verdient die Auslösung des Brechvorganges vom Gehirn aus. Bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen des Zentralnervensystems (auch bei Gehirnerschütterungen) ist Erbrechen festgestellt worden. Dieses kann auch durch Hervorbringung von Schwindel (z. B. Drehschwindel) bedingt werden. Vielleicht spielt hierbei der statische Sinn bzw. das Kleinhirn eine Rolle. Man hat immer wieder versucht, die Seekrankheit, bei der Erbrechen eine große Rolle spielt, auf Störungen im Gebiete des N. vestibularis zurückzuführen, jedoch besteht auch heute noch keine vollkommene Klarheit darüber, ob sie zentral oder peripher (z. B. vom Magen oder Darm aus) bedingt ist. Vielleicht spielen eine ganze Reihe von Einwirkungen eine Rolle.

Ohne jeden Zweifel wird der Brechakt auch zentral durch bestimmte Stoffe ausgelöst. Für das unstillbare Erbrechen bei der Schwangerschaft wird z. B. das Vorhandensein von giftig wirkenden Produkten angenommen, die unter anderem auch auf das Brechzentrum einwirken. Wir kennen auch Medikamente, die zentral an diesem angreifen. Hierher gehört das Apomorphin, das die Erregbarkeit des Brechzentrums steigert[1]). Peripher angreifende Brechmittel sind z. B. Tartarus stibiatus (Brechweinstein), Kupfersulfat. Diese Verbindungen wirken von der Magen- oder Darmschleimhaut aus. Die Erregung wird dem Brechzentrum durch den N. vagus zugeführt.

Wie aus der ganzen Darstellung hervorgeht, treten Aufstoßen und Erbrechen nur unter besonderen Bedingungen auf. Der erstere Vorgang ist häufiger, der letztere kann während des ganzen Lebens ausbleiben. Die Kardia wird unter gewöhnlichen Verhältnissen von Flüssigkeiten und Bissen nur in der Richtung Ösophagus → Magen passiert. Der umgekehrte Vorgang stellt eine Besonderheit dar. Das, was in den Magen gelangt ist, verläßt ihn in der Regel durch den Pylorus. Dieser untersteht dem Einfluß eines besonderen Sphinkters, der eine eigene Automatie besitzt und außerdem von außen her Erregungen empfängt, und zwar erhöht der N. splanchnicus den Tonus, der N. vagus senkt ihn[2]). Öffnen und Schließen des Pylorus vollziehen sich unter dem Einfluß von Reflexen[3]). Wir wollen gleich vorweg nehmen, daß die Funktion des Pylorussphinkters so geregelt ist, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen immer nur kleine Anteile des Mageninhaltes in das Duodenum übertreten. Diese werden rasch in dünner Schicht auf der Schleimhaut des Darmes ausgebreitet und fortbewegt. Galle, Pankreassaft und Darmsaft durchdringen den Speisebrei. Die saure Reaktion des Chymus wird durch das Alkali der genannten Sekrete vermindert. Mehr und mehr schlägt sie nach der Seite der schwach alkalischen Reaktion um. Die Fermente der genannten Verdauungssäfte — Pankreas- und Darmsaft — setzen mit ihrer Wirkung ein. Eiweiß bzw. Peptone werden tief abgebaut[4]). Es entstehen Aminosäuren. Polysaccharide — Stärke, Glykogen — werden zu einfachen Zuckern zerlegt[5]). Disaccha

---

[1]) *R. A. Hatcher* und *S. Weiß:* l. c. — [2]) Nach *A. J. Carlson* und *S. Litt* [Arch. internal med. **33**. 281 (1924)] führen beide Nervenarten fördernde und hemmende Fasern. — [3]) Vgl. u. a.: *H. Wheelon* und *J. Carl Thomas:* Amer. J. of physiol. **54**. 460 (1921). — [4]) Vgl. Band I, Vorlesung XXII. — [5]) Vgl. Band I, Vorlesung V.

ride, wie Malzzucker, Rohrzucker und bei manchen Tieren und vor allem beim Menschen Milchzucker werden in ihre Bausteine zerlegt. Fette werden in die Alkoholkomponente (Glyzerin) und die Fettsäureanteile getrennt[1]). Auch Phosphatide werden abgebaut. Gleichzeitig setzt die Resorption ein. Nie wird der Darm mit saurem Chymus aus dem Magen überschwemmt. Erwähnt sei, daß das Pepsin innerhalb von Proteinen und insbesondere von Bindegewebe, Elastin u. dgl., im Darminhalt noch längere Zeit seine Wirkung entfalten kann, und zwar so lange, bis der alkalisch reagierende Darminhalt die betreffenden Produkte durchdrungen hat[2]).

Unter ganz besonderen Verhältnissen bietet der Pylorus ein eigenartiges Verhalten dar. Es ist dies dann der Fall, wenn die aufgenommene Nahrung reich an Fetten ist. Der Pylorus klafft dann, und es tritt Inhalt des Duodenums in den Magen über[3]). Früher glaubte man, daß dieses Zurückkehren von Darminhalt in den Magen auf eine der gewöhnlichen peristaltischen Bewegung des Duodenums entgegengerichtete peristaltische Welle (Antiperistaltik) zurückzuführen sei. Es haben jedoch genauere Beobachtungen diese Annahme widerlegt. Mit dem Inhalt des Duodenums gelangen auch die Fermente der Pankreasdrüse und der Darmdrüschen in den Magen und außerdem das Alkali der Säfte dieser Drüsen. Ferner tritt auch Galle über. Bei ausreichender Abstumpfung der sauren Reaktion im Mageninhalt können die erwähnten Fermente ihre Wirkung im Magen entfalten. Es kann vor allem Fett emulgiert und gespalten werden. Man hat die erwähnte Beobachtung sich zunutze gemacht, um z. B. beim Menschen Fermente der Verdauungssäfte des Darmkanals und insbesondere des Pankreassaftes zu gewinnen. Nach Neutralisation des Mageninhaltes wird eine fettreiche Mahlzeit (Öl) verabreicht und nach einiger Zeit der Mageninhalt ausgehebert[4]). Der Übertritt von Darminhalt mit seinen Fermenten in den Magen scheint insbesondere beim Menschen etwas recht häufiges zu sein[5]).

Unter gewöhnlichen Verhältnissen wird der Pylorus in seiner Funktion von Reizen aus beherrscht, die teils von der Magenwand, teils von derjenigen des Duodenums ausgehen. Man spricht von einem Pylorusreflex[6]). Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Feinheiten des ganzen Mechanismus noch nicht in allen ihren Einzelheiten restlos erkannt sind. Gewiß kennen wir auch noch nicht alle Möglichkeiten der Reizbildung. Fest steht, daß wohl im wesentlichen mechanische Reize (Dehnungs-

---

[1]) Vgl. Band I, Vorlesung XIII. — [2]) *Emil Abderhalden (Eugen Steinbeck, F. W. Strauch, Franz Wachsmuth, Otto Meyer, Karl Kiesewetter* und *Fr. Friedel):* Z. f. physiol. Chemie. **48**. 293 (1910); **71**. 315, 449 (1911); **74**. 67, 411 (1911). — [3]) *W. Boldyreff: Pflügers* Archiv **121**. 13 (1907). — Vgl. auch *J. Boas:* Archiv für klin. Med. **10**. 97 (1889); **17**. 155 (1890). — *Ch. Contejean:* Arch. de physiol. norm. et pathol. **26**. 125 (1898). — *Fr. Best* u. *O. Cohnheim:* Z. f. physiol. Chem. **69**. 125 (1910). — *W. E. Morse:* Americ. J. of physiol. **41**. 439 (1916). — *Cl. J. Hicks* u. *J. W. Visher:* Ebenda. **39**. 1 (1915). — *W. H. Spencer, G. P. Meyer, M. E. Rehfuß* u. *Ph. E. Hawk:* Americ. J. of physiol. **39**. 459 (1916). — [4]) *W. Boldyreff: Pflügers* Arch. **121**. 13 (1907). — Vgl. hierzu auch *Emil Abderhalden* u. *Fl. Mediglreceanu:* Z. f. physiol. Chemie. **57**. 317 (1908). — *Emil Abderhalden* u. *Alfred Schittenhelm:* Ebenda. **59**. 230 (1909). — [5]) Vgl. z. B. *Hawk:* Americ. J. of physiol. **39**. 459 (1916). — *O. Gross:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **132**. 121 (1920). — [6]) *J. v. Mering:* Verhandl. d. 12. Kongresses f. inn. Med. 471 (1893); Therapeut. Monatsh. **7**. 201 (1893). — *Fr. Moritz:* Z. f. Biol. **42**. 565 (1901). — *L. Tobler:* Z. f. physiol. Chem. **45**. 185 (1905).

zustand der Magenwand — Verflüssigungsgrad seines Inhaltes) und chemische in Betracht kommen. Der Pylorus öffnet sich, wenn dünnbreiiger Chymus[1]) durch die Seite 28 geschilderte motorische Tätigkeit des Magens gegen ihn getrieben wird. Es braucht jedoch dabei nicht unbedingt zu seiner Öffnung zu kommen. Es müssen mehrere Bedingungen erfüllt sein. Vor allem muß vom Duodenum aus nicht ein Reiz vorhanden sein, der den Sphincter pylori zur Kontraktion anregt. So wissen wir, daß Fett[2]), Fettsäuren, Seifen[3]) und ferner Salzsäure[4]) von bestimmter Konzentration vom Duodenum aus reflektorisch Pylorusschluß bewirken. Die letztere Feststellung hat zu einer sehr einfachen Vorstellung über die Wechselbeziehung zwischen Duodenum und Magen bzw. Pylorus geführt. Der Pylorus öffnet sich und entläßt sauren Chymus. Die in ihm enthaltene Säure wirkt als Reiz auf die Schleimhaut des Anfangsteils des Duodenums. Die Folge ist reflektorischer Schluß des Pylorus. Durch diesen Mechanismus wird bewirkt, daß jeweilen nur ein kleiner Teil des Mageninhaltes in den Darm übertreten kann. Nun wird der saure Speisebrei im Duodenum mehr und mehr neutralisiert. Sobald seine saure Reaktion bis zu einem gewissen Grade abgestumpft ist, fällt der Reiz für die Kontraktion des Sphincter pylori weg, wieder kann etwas Chymus den Magen verlassen und wieder bedingt dessen saure Reaktion Verschluß des Pylorus. Wir haben eine der im Organismus so mannigfaltig verwirklichten automatischen Regulationen vor uns, die wir mit der Bezeichnung „Selbststeuerung“ — ein Ausdruck, den *Ewald Hering* geprägt hat — treffend kennzeichnen können. Auch vom Magen aus wirkt die Salzsäure auf den Pyloruszustand ein[5]). Eine Konzentration an ihr von mehr als 0·3—0·4% hemmt die Öffnung des Pylorus vom Magen aus. Zur Herabsetzung der Konzentration der Salzsäure wird offenbar von der Magenschleimhaut salzsäurearmer oder -freier Verdünnungssaft abgegeben.

Der in das Duodenum gelangte Speisebrei wird nunmehr in ganz bestimmter Richtung, nämlich dem Jejunum zu und in diesem nach dem Ileum und von diesem Darmabschnitt aus nach dem Dickdarm befördert. Betrachtet man das Verhalten des gesamten Dünndarmes, nachdem man die Bauchhöhle eröffnet hat[6]), wobei vorzusorgen ist, daß keine „äußeren“ Reize, wie Abkühlung, Austrocknung usw. einwirken können (man beobachtet im körperwarmen, isosmotischen, sauerstoffgesättigten Bade)[7]), so fallen zunächst über das Darmrohr hinüber laufende ringförmige Einschnürungen auf. Sie sind peristaltische Wellen genannt worden. Die gleiche Feststellung können wir bei Röntgendurchleuchtung nach Eingabe von Wismutbrei u. dgl. machen[8]). Daß die Bewegungsrichtung fest-

---

[1]) Vgl. u. a.: *A. Ortner: Pflügers* Arch. **168**. 124 (1917). — [2]) *F. Best* u. *O. Cohnheim:* Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. Math.-naturw. Kl. 23. Abhandl. 1910. — [3]) Vgl. *S. J. Lintwarew:* Diss. St. Petersburg 1901. — [4]) *A. Hirsch:* Zbl. f. klin. Med. **13**. 993 (1892); **14**. 73, 377, 601 (1893). — *W. B. Cannon:* Amer. J. of physiol. **20**. 283 (1908). — [5]) Vgl. hierzu *August Ortner: Pflügers* Archiv. **168**. 124 (1917). — [6]) *G. Katsch* u. *E. Borchers* (Z. f. experim. Path. u. Ther. **12**. 225 [1913]) heilten Kaninchen nach Entfernung eines Stückes der Bauchdecke eine Zelluloidplatte ein. Es konnte nunmehr das Verhalten des Bauchinhaltes noch lange Zeit hindurch unter verschiedenen Bedingungen beobachtet werden. — [7]) *W. M. Bayliss* u. *E. H. Starling:* J. f. physiol. **24**. 99 (1899); **26**. 125 (1901). — [8]) *W. B. Cannon:* The mechanical factors of digeston. Edward Arnold, London 1911. — *Kästle* u. *Brügel:* Bericht über den 22. Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden 1912.

gelegt ist, hat man in überzeugender Weise durch den folgenden Versuch beweisen können[1]). Man durchtrennte den Darm an zwei Stellen und isolierte so einen Teil einer Darmschlinge. Diesen drehte man nun so um, daß das magenwärts gerichtete Ende dem mit dem Dickdarm in Verbindung stehenden Darmrohr gegenüberstand und das andere Ende dem mit dem Magen verbundenen Anteil. Jetzt vernähte man an beiden Stellen den Darm wieder zu einer Einheit. Das erwähnte, umgedrehte Darmstück behielt die ursprüngliche Richtung der peristaltischen Bewegung bei! Während also vom Magen an gerechnet der Darm bis zur Vereinigungsstelle mit jenem Darmstück seinen Inhalt in der Richtung nach dem Dickdarm zu vorwärts bewegte, wurde in diesem die entgegengesetzte Bewegung ausgeführt. Das an diesen Darmteil anschließende Darmrohr zeigte dann wieder Bewegung in der bekannten Richtung. Ist der Darminhalt dünnflüssig und ist das umgedrehte Darmrohr nicht zu lang, dann kommt es trotz der in diesem stattfindenden, der allgemeinen peristaltischen Bewegung entgegengerichteten Tätigkeit zu keinen Störungen. Sobald jedoch feste Anteile oder auch nur zähflüssige vorhanden sind, entsteht Stauung mit allen schweren Folgeerscheinungen. Man hat diesen Umstand dazu benützt, um an beliebigen Stellen des Darmes künstlich Stauungen hervorzurufen zum Studium der eintretenden Folgen und vor allem zur Feststellung des Entstehungsortes von bakteriellen Zersetzungsprodukten insbesondere aus aromatischen Aminosäuren[2]).

Der Darm zeigt noch eine zweite Art von Bewegung. Sie ist nach ihrem Aussehen Pendelbewegung und nach ihrer Wirkung Misch- oder auch Knetbewegung genannt worden[3]). Namentlich die Beobachtung im Röntgenbild hat die Bedeutung dieser Art von motorischer Funktion aufgeklärt. Während die peristaltische Bewegung der Fortführung von Speisebrei dient und einmal angefangen über weite Strecken des Darmrohres in Gestalt einer Welle hinüberläuft, haben wir bei der Pendelbewegung eine örtlich beschränkte Bewegung vor uns. Bei der peristaltischen Bewegung kommt es infolge eines Reizes — mechanischer Reiz (Dehnung)[4]) oder chemische Einwirkungen — zur Auslösung einer Kontraktion, und zwar erfolgt dicht oberhalb der gereizten Stelle eine Einschnürung, während dicht unterhalb eine Erweiterung infolge Erschlaffung der Ringmuskulatur und Kontraktion der Längsmuskulatur entsteht[5]). Im nächsten Augenblick wird das eben erweiterte Darmstück vor allem durch den Dehnungsreiz ringförmig eingeschnürt und das anschließende, kolonwärts gerichtete Segment erweitert sich. So laufen eingeschnürte und erweiterte Stelle in der erwähnten Anordnung über das Darmrohr weg.

Bei der Pendelbewegung können verschiedene Wirkungen auf den Darminhalt entstehen. Einmal beobachten wir, wie eine knötchenförmige Chymusmasse zu einem breiten Bande ausgewalzt wird, um dann wieder

---

[1]) *Alex. Ellinger* u. *Wolfgang Prutz:* Z. f. physiol. Chem. **38**. 399 (1903). — [2]) Vgl. Bd. I, Vorl. XXV, S. 508ff. — [3]) *W. B. Cannon:* Am. J. of Physiol. **6**. 251 (1902); **12**. 387 (1904); **30**. 114 (1912). — *R. Magnus: Pflügers* Arch. **102**. 123, 349 (1904); **103**. 515 (1904); **108**. 1 (1905); **111**. 152 (1906). — [4]) Vgl. hierzu *P. Trendelenburg:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **81**. 55 (1917); — *G. Ganter: Pflügers* Archiv. **201**. 101 (1923). — [5]) *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* Journ. of physiol. **26**. 125 (1901). — Vgl. auch *H. Wheelon* und *J. Carl Thomas:* Americ. J. of physiol. **59**. 72 (1922). — *W. C. Alvarez* und *L. J. Mahoney:* The Americ. Journ. of physiol. **69**. 229 (1924).

zusammengeballt zu werden. Dann sehen wir auch, wie eine flach ausgestrichene Masse in mehrere kugelige Segmente aufgeteilt wird. Die Pendelbewegungen vollziehen sich in wechselndem Rhythmus. Ohne Zweifel handelt es sich dabei um eine innige Mischung des Chymus mit den Verdauungssäften. Zugleich werden gröbere Anteile feiner verteilt. Vielleicht steht der ganze Vorgang auch mit der Resorption in Beziehung, indem der Darminhalt mit der Schleimhaut des Darmes in innige Berührung gebracht wird.

Pendelbewegung und peristaltische Bewegung lösen sich im gewissen Sinne ab. War an einer Stelle Chymus der Mischbewegung ausgesetzt, dann wird er durch eine peristaltische Bewegung eine Strecke weiter kolonwärts geführt. Wieder tritt Misch- und Knetbewegung ein und wieder führt nach deren Ablauf eine peristaltische Bewegung den Darminhalt ein Stück weiter. So wechseln örtliche Bewegung und Fortführungsbewegung einander ab. Das Duodenum wird ziemlich rasch passiert, dann folgt der Transport durch Jejunum und Ileum in der geschilderten Weise. Es vergehen 2—3 Stunden, bis die ersten Speisereste, die der Assimilation entgangen sind, das Kolon erreichen. Nach 4—7 Stunden haben die letzten, dem Dünndarm übergebenen Chymusteile diesen verlassen. Nur dann, wenn die peristaltische Bewegung aus irgend einer Ursache — z. B. starke und plötzliche Dehnung der Darmwand, besondere chemische Reize — sehr lebhafte sind, fallen örtliche Bewegungen aus, und es wird der Chymus rasch fortgeführt. Dabei ist die Verdauung mehr oder weniger unvollständig und die Resorption gehemmt.

Überall da, wo wir Bewegung sehen, fragen wir nach deren Ursache. Der Bau des Darmrohres verrät uns bereits einiges. Eingebettet zwischen Längs- und Ringmuskulatur [1]) treffen wir auf einen an Ganglienzellen reichen Nervenplexus, genannt Plexus myentericus (Auerbachi). Sein Vorhandensein läßt uns verstehen, weshalb der Darm auch außerhalb des Organismus Bewegung zeigt, ja aus dem Zusammenhang mit dem übrigen Darm losgelöste Darmstücke zeigen Pendelbewegungen, und auch die peristaltische Bewegung läßt sich nachweisen. Trennt man das Darmrohr in seine Schichten, indem man die äußere Längs- von der inneren Ringmuskulatur löst, dann zeigt die erstere rhythmische Bewegung, sofern der Plexus, was gewöhnlich der Fall ist, mit ihr in Zusammenhang geblieben ist [2]). Die Ringmuskulatur ist ohne Bewegung. Wird sie gereizt, dann antwortet sie mit einer einzelnen Kontraktion. Durch diesen wichtigen Versuch konnte gezeigt werden, daß der Sitz der Automatie für die Darmbewegung sich im Plexus myentericus befindet. Von ihm aus werden die peristaltischen Bewegungen und auch die Pendelbewegungen veranlaßt.

Von ganz besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß bestimmte Stoffe, wie Cholin und seine Derivate, erregend auf den erwähnten Plexus einwirken, und zwar gilt das für den Magen und den Dünndarm [3]). Nun enthält der Dünndarm freies Cholin [4]). Es geht offenbar aus Phosphatiden

---

[1]) Über die Anordnung der Ringmuskulatur in Form einer Spirale vgl. *E. J. Carey:* Anat. record. **21**. 189 (1921). — [2]) *R. Magnus: Pflügers* Archiv. **102**. 123 (1904); **108**. 1 (1905); **111**. 152 (1906). — [3]) Vgl. hierzu auch *W. Weiland: Pflüger* Archiv. **147**. 171 (1912). — [4]) Vgl. Bd. I, Vorles. XIII, über die Konstitution dieser Verbindung.

hervor. *Le Heux*[1]) ist der Ansicht, daß diese Verbindung normalerweise an der Erregung des Plexus myentericus beteiligt ist. Es besteht ferner die Möglichkeit, daß nicht Cholin selbst, sondern bestimmte Derivate davon, z. B. die azetylierte Verbindung, das wirksame Agens darstellen. Eindeutig bewiesen ist jedoch das noch nicht. Würde den Dünndarmzellen bzw. bestimmten Zellarten des Darmes die Fähigkeit zukommen, Cholin in Azetylcholin umzuwandeln, und wäre das eine spezifische Funktion bestimmter Zellen, dann wäre eine sehr interessante Funktion festgestellt. Azetylcholin ist nämlich mehrtausendfach wirksamer als Cholin. Dieses selbst wirkt schon in einer Verdünnung von 1 : 100.000 auf die Darmbewegung. Es könnte nun stets Cholin in unterschwellig wirkender Dosis in der Darmwand zugegen sein. Durch die Überführung in Azetylcholin (oder ein anderes wirksames Derivat) käme es zur wirksamen Dosis, deren Einfluß sofort wieder durch Hydrolyse der Verbindung in Cholin und Essigsäure beseitigt werden könnte. So könnte an Ort und Stelle Cholin bald zur Wirkung gebracht, bald unwirksam gemacht werden[2]).

Nun besitzt das Darmrohr in der Muscularis submucosae noch einen Nervenplexus, genannt Plexus submucosus (Meissneri). Er stellt ein automatisches Zentrum mit Sonderfunktionen dar. Ein Zusammenhang mit den oben beschriebenen Bewegungsformen des Darmes besteht nicht, wenigstens soweit die peristaltische Bewegung in Frage kommt, wohl aber kann durch den Plexus submucosus die Muskulatur der Submukosa zu Bewegungen veranlaßt werden, die auch bei der Ausbreitung des Chymus auf der Schleimhaut mitwirken und so die Mischbewegungen des Darmes in ihrer Wirkung unterstützen[3]). Es besteht ferner die Möglichkeit, daß die Tätigkeit der genannten Muskulatur die Stoffaufnahme aus dem Darminhalt durch die Darmschleimhaut beeinflußt. Manche Autoren haben an ein direktes Ansaugen insbesondere durch die Bewegung von Darmzotten gedacht. In der Tat sind rhythmische Bewegungen der Zotten, die sich in Verkürzung und Verlängerung und auch seitlichem Hin- und Herschwingen geltend machen, beobachtet worden[4]). Vor allen Dingen scheint die Muscularis submucosae bzw. der *Meissner*sche Plexus, wie aus den folgenden Beobachtungen hervorgeht, eine wichtige Schutzvorrichtung darzustellen. In den Verdauungskanal gelangen bei frei gewählter Kost sowohl bei den Herbivoren als bei den Karnivoren und den Omnivoren Produkte, wie Knochensplitter, Fischgräten, spitze Pflanzenteile (Halme, Nadeln von Nadelhölzern usw.) hinein, die namentlich bei der peristaltischen Bewegung des Darmrohres leicht Verletzungen bewirken könnten. Nun ist beobachtet worden, daß dann, wenn z. B. ein spitzes Knochenstück gegen die Dünndarmschleimhaut stößt, diese ausweicht, indem die Muscularis submucosae erschlafft[5]). Zur gleichen Zeit findet in

---

[1]) *J. W. Le Heux: Pflüger*s Arch. **173**. 8 (1918); **179**. 177 (1920); **190**. 280, 301 (1921). — *K. Arai:* Ebenda. **193**. 359 (1922); **195**. 398 (1922). — Vgl. auch *Enriquez* und *Hallion:* C. r. de la soc. de biol. 1904. — *Weiland: Pflüger*s Archiv. **147**. 171 (1912). — *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer:* Ebenda. **194**. 168 (1922). — *K. J. Krieger* und *G. Noak:* Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **42**. 661 (1924). — *S. Kuroda:* Ebenda. **39**. 341 (1924). — [2]) Vgl. zu dem ganzen Problem auch *Emil Abderhalden* u. *Hans Paffrath: Pflüger*s Arch. 1925. — [3]) Vgl. u. a. *C. E. King* u. *L. Arnold:* Americ. Journ. of physiol. **59**. 97 (1922). — *C. E. King, L. Arnold* u. *J. G. Church:* Ebenda. **61**. 80 (1922). — [4]) Vgl. u. a. *G. Forssell:* Americ. J. of roentg. **10**. 87 (1923). — [5]) *E. Brücke:* Sitzungsberichte d. Wiener Akad. d. Wissensch. **6**. 214 (1851).

der Umgebung der erschlafften Stelle eine Kontraktion unter Erzeugung eines Walles statt. Es bildet sich so an der Stelle, an der die Schleimhaut berührt worden ist, eine Delle aus. Sie ist anämisch[1]). Der Knochensplitter wird aufgerichtet. Es ragt sein stumpfes Ende in das Darmlumen hinein. Geht nun eine peristaltische Welle über diesen Teil des Darmrohres hinweg, dann wird das Knochenstück mit dem stumpfen Teil voran weiter getrieben. Nunmehr ist die Gefahr einer Verletzung der Darmschleimhaut beseitigt. Führt man Tieren Stecknadeln in den Darmkanal ein, dann beobachtet man keine Verletzungen. Der größte Teil der Nadeln wird mit dem stumpfen Ende voran befördert.

Genau so wie der Magen eine Automatie besitzt, jedoch außerdem von außen Anregungen zur Tätigkeit erhält, wobei der Reiz selbst in der Magenschleimhaut ihren Augangspunkt nehmen kann (Reflex!), besitzt der Darmkanal Bahnen, die Reize zentralwärts leiten und solche, die von außen solche übertragen und die Muskulatur zu bestimmten Leistungen anregen. In der Hauptsache liegen die Verhältnisse gleich oder doch sehr ähnlich, wie beim Magen. Der N. vagus[2]) (parasympathicus) hat im wesentlichen[3]) anregenden, der N. splanchnicus[4]) (sympathicus) hemmenden Einfluß auf die Darmbewegung. Die Erregung, die durch diese Nervenbahnen dem Darme zugeleitet werden, wirken auf den *Auerbach*schen Plexus und bewirken von da aus den entsprechenden Einfluß auf die Muskeltätigkeit. Auch der Plexus submucosus kann beeinflußt werden. Wird der N. vagus ausgeschaltet, so wird der Tonus der Darmwand herabgesetzt. Ausschaltung des Einflusses des N. splanchnicus bewirkt Erhöhung des Tonus[5]). Der N. splanchnicus ist auch sensibler Nerv des Darmes[6]).

Die tägliche Erfahrung zeigt, welch großer Einfluß vom Zentralnervensystem auf die Darmbewegung ausgeübt wird. Zorn, Ärger und dergleichen können die Darmperistaltik vollständig zum Stillstand bringen. Angst kann vermehrte Peristaltik bewirken. Ohne Zweifel werden die zentral bedingten Erregungen vom Großhirn jenen Zentren übermittelt, die ihrerseits mit der Vagus- bzw. Splanchnikusbahn direkt oder indirekt in Beziehung stehen. Übrigens kommt es in keinem Falle nur zu einer einzigen Wirkung auf die Darmbewegung, vielmehr erfolgt die Auslösung eines ganzen Komplexes von Begleiterscheinungen, wie Wirkungen auf die Blutgefäßweite und dergleichen. Wir kommen später auf diese Erscheinungen zurück.

Betrachten wir nun die Darmbewegungen in ihrer Gesamtheit, so erkennen wir, daß sie von vielen Seiten aus geregelt werden[7]). Es ist von der größten Bedeutung, daß im Darmrohr der Chymus ständig mit Verdauungssäften durchtränkt wird. Dazu dienen die Mischbewegungen. Sie

---

[1]) *Alfred Exner: Pflüger*s Archiv. **89**. 253 (1902). — [2]) *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* J. of physiol. **26**. 125 (1901). — *Ph. Klee: Pflüger*s Arch. **145**. 55 (1912). — [3]) Nach *J. C. Tashiro* [Tohoku J. of experim. med. **1**. 102 (1920)] erhält die Ringmuskulatur die Bewegung fördernde Sympathikusfasern und die Längsmuskulatur fördernde und hemmende. — [4]) *E. Pflüger:* Über das Hemmungsnervensystem für die peristalt. Bewegung der Gedärme. Berlin. 1857. — *van Braam Honckgeest: Pflüger*s Arch. **6**. 266 (1872). — *Ph. Klee: Pflüger*s Archiv. **154**. 552 (1913). — *G. Hotz:* Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **20**. 257 (1909). — [5]) Vgl. hierzu auch *Walter Koennecke:* Z. f. d. ges. exp. Med. **28**. 384 (1922). — [6]) *A. Neumann:* Zbl. f. Physiol. **24**. 1213 (1911); **26**. 277 (1912). — [7]) Vgl. hierzu auch *W. C. Alvarez* und *L. J. Mahoney:* Americ. J. of physiol. **69**. 211 (1924).

bringen bald diesen bald jenen Anteil des Speisebreies in Berührung mit der Schleimhaut. Dadurch wird zugleich die Aufnahme resorptionsfähiger Produkte erleichtert. Gleichzeitig ist von der größten Bedeutung, daß der Chymus sich nirgends im Dünndarm in größeren Mengen ansammelt. Das verhindern die peristaltischen Bewegungen, die ihn von Zeit zu Zeit im Dünndarm eine Strecke weiter tragen. In den automatischen Zentren entstehende und ihnen von der Darmwand und insbesondere auch von der Schleimhaut aus zugetragene Reize und endlich von außen zufließende Erregungen bedingen den den einzelnen Verhältnissen und Bedingungen angepaßten Ablauf der Darmbewegungen[1]). Die Darmmuskulatur zeigt ständig einen gewissen Tonus. Er kann erhöht und erniedrigt werden. Die magenwärts gelegenen Darmteile sind jeweilen verglichen mit kolonwärts folgenden Teilen erregbarer[2]). Daher kommt es bei Dehnungen zu einer Einschnürung der magenwärts gelegenen Stelle und zu einer Erschlaffung der kolonwärts befindlichen, unmittelbar folgenden Darmpartie. Sicherlich kennen wir noch nicht alle in Frage kommenden Einflüsse auf die Darmbewegung. Gewiß erfolgen auch Anregungen vom Blute bzw. vom Kreislaufe aus. Die Reaktion des Blutes bzw. ihr Kohlensäuregehalt spielt dabei eine Rolle. Neben den Reflexen, die die großen, außerhalb des Darmes verlaufenden Bahnen benützen, gibt es gewiß auch „periphere" Reflexe, d. h. Reflexbogen, die sehr kurz sind und innerhalb der Darmwand verlaufen. Die Bedeutung der reflektorischen Beeinflussung der Darmbewegung ist sehr groß. Unter natürlichen Verhältnissen bietet die Zusammensetzung des Speisebreies Anlaß zur Erzeugung mechanischer Reize. Beim Karnivoren sind es Haare, Federn, Knochenteile usw., die erregend wirken, und beim Herbivoren stellen die zellulosehaltigen Bestandteile Produkte dar, die die gleiche Wirkung entfalten. Die Darmmuskulatur leistet bei der Beförderung des Chymus und insbesondere auch von unverdaulichen Produkten Arbeit. Sie paßt sich in vieler Hinsicht in ihrer Entwicklung und Ausbildung dieser an. Der beständige Anreiz zu Tätigkeit ist sehr wertvoll für den ganzen Zustand der Darmmuskulatur. Fehlen solche Reize, dann zeigen sich schwere Folgeerscheinungen. Füttert man z. B. Mäuse oder Ratten mit einer Nahrung die frei von festen Produkten ist, dann kommt es leicht zu Störungen. Bei Karnivoren (z. B. Hunden) beobachtet man hartnäckige Stuhlverhaltung. Aus diesem Grunde pflegt man der Nahrung beim Versuch, wenn sie nicht Produkte enthält, die die Darmbewegung anregen, unverdauliche Substanzen, wie Hornspähne, Knochenpulver und dergleichen zuzusetzen. Es sei gleich hier bemerkt, daß wir beim Kolon auf ganz gleiche Verhältnisse stoßen werden.

Erst bei Kenntnis der normalen Bedingungen einer geregelten Darmbewegung und der dieser zu Grunde liegenden Einrichtungen werden der Mechanismus und die Folgeerscheinungen bei Störungen verständlich. Erst dann erkennt man, daß Mittel, welche die Darmbewegung im Sinne der Hemmung oder Beschleunigung beeinflussen, recht verschiedene Angriffspunkte haben können. So sei erwähnt, daß Atropin die Erregbarkeit des N. vagus herabsetzt. Opium, Morphium reizen die Hemmungsnerven. Die Wirkung ist in beiden Fällen äußerlich die gleiche, nämlich Verlang-

---

[1]) Vgl. auch *A. Kuntz* und *J. Eard Thomas:* Americ. Journ. of physiol. **63**. 399 (1923). — [2]) *P. Trendelenburg:* A. f. experim. Path. u. Pharm. 81. 55 (1917).

samung der Weiterbeförderung des Darminhaltes. Eine Beschleunigung kann erreicht werden durch Produkte, wie Cholin, Azetylcholin, Nikotin, Muskarin, Koffein, die auf die Tätigkeit der Darmmuskulatur erregend wirken. Es zeigt sich auch hier, daß erst die Kenntnis der normalen Funktionen eines Organs in ihren Wechselbeziehungen uns ermöglicht, Veränderungen in diesen kausal zu erkennen und in logischer Folgerung da einzugreifen, wo die Ursache der Störung zu suchen ist. Pathologie und Pharmakologie sind angewandte Physiologie!

Unter allen Umständen müssen wir uns dessen bewußt bleiben, daß der Darmmuskulatur in ihrer Gesamtheit an allen möglichen Stellen des Körpers ausgelöste Impulse zufließen können, die hemmend oder fördernd wirken. Alle Sinnesorgane können solche Reize vermitteln. Dazu kommt, daß das Zentralnervensystem einen mächtigen Einfluß auf alle vegetativen Funktionen und insbesondere auch auf die Darmbewegung haben kann. Es können zwangsläufig mit bestimmten Vorstellungen Einflüsse auf die Darmperistaltik verknüpft sein. Bedenkt man, welch entscheidende Bedeutung eine geordnete Funktion des gesamten Verdauungskanales in seinen motorischen, sekretorischen und assimilatorischen Funktionen für das ganze Wohlergehen des Organismus hat, dann versteht man, weshalb Störungen in diesen zu so schweren Folgen führen. Bei dem innigen Zusammenspiel aller Teilfunktionen eines Organes dürfte übrigens wohl selten nur eine einzelne Leistung gestört sein. In dieser Hinsicht fehlt es leider noch an gründlichen Untersuchungen über die Beziehungen gestörter Darmmotilität zur Sekretionstätigkeit der Darmschleimhaut und auch zur Resorption.

Folgen wir nunmehr dem Chymus, soweit er noch nicht von der Darmschleimhaut aufgenommen ist, in den dem Dünndarm folgenden Darmabschnitt. Wir stoßen zunächst beim Übergang des Dünndarmes zum Caecum auf eine Klappe (Ileocaecalklappe, Valvula Bauhini). Sie regelt den Übertritt von Dünndarminhalt in den Dickdarm und verhindert auch unter normalen Verhältnissen das Zurückstauen von Koloninhalt in das Ileum. Die Funktion der Ileocaecalklappe weist in vieler Hinsicht Analogien mit dem Verhalten des Pylorus auf[1]). Der untere Teil des Ileums befördert unter lebhaften peristaltischen Bewegungen Chymus gegen die verschlossene Übergangsstelle vom Ileum zum Caecum. Die Klappe bleibt zunächst geschlossen. Es folgen weitere Schübe. Bei leerem Kolon erfolgt Öffnung der Klappe. Es tritt Chymus über. Die Klappe schließt und öffnet sich nun einigemal rhythmisch. Hat das Kolon einen gewissen Füllungsgrad erreicht, dann bleibt für einige Zeit die Klappe geschlossen. Schluß und Öffnung der Klappe, d. h. des Ostium ileocolicum, erfolgen durch die Funktion des Sphincter ileocolicus, der unter dem Einfluß des N. splanchnicus und N. vagus steht, und zwar vermittelt der erstere den Schluß und der letztere die Öffnung. Vermittelt wird der Rhythmus der Sphinkterfunktion durch den Plexus myentericus. Bemerkt sei, daß bei Einläufen sich die Klappe im allgemeinen noch bei mäßigen Drucken (bis zu 50 *cm*

---

[1]) *W. M. Bayliss* u. *E. H. Starling:* J. of physiol. **26**. 107 (1900). — *W. B. Cannon:* Americ. J. of physiol. **6**. 251 (1902). — *T. R. Elliot* u. *E. Barclay-Smith:* J. of physiol. **31**. 272 (1904). — *R. Magnus:* Zbl. f. Physiol. **19**. 317 (1905). — *J. N. Langley* u. *R. Magnus:* J. of physiol. **33**. 34 (1905). — *Hannes:* Münchener med. Woch. **26**. 745 (1920). — *Wilhelm Tönnis: Pflügers* Arch. **204**. 477 (1924).

Wasser, Wassermengen bis $1^1/_2$ *l*) als schlußfähig erweist, bei höheren Drucken wird sie geöffnet.

Auf die motorische Tätigkeit des Caecums und des Kolons und ihre Abhängigkeit von peripher gelagerten Nervenplexus und deren Beeinflussung durch sympathische (N. splanchnicus) und parasympathische (N. vagus) Bahnen läßt sich all das übertragen, was vom Dünndarm berichtet worden ist[1]). Neu kommt hinzu, daß eine der gewöhnlichen peristaltischen Bewegung entgegengesetzte in den Anfangsteilen des Kolons (Caecum, Colon ascendens und Anfangsteil des Colon transversum) vorhanden ist. Ist Inhalt aus dem Ileum in das Kolon übergetreten, dann wird dieser längere Zeit durch antiperistaltische Bewegungen gegen die verschlossene Ileocaecalklappe getrieben. In dieser Zeit findet eine ausgiebige Eindickung des Koloninhaltes unter Resorption von Wasser statt. Ist eine gewisse Konsistenz erreicht, dann schlägt die antiperistaltische Bewegung in die peristaltische um[2]). Dabei wird der Koloninhalt in tiefere Teile des Kolons unter Bildung von Haustren, die somit nicht anatomisch festgelegt, sondern wechselnde Gebilde sind, und schließlich in den Enddarm übergeführt. Auf dem ganzen Wege wird der Eindickungsvorgang fortgesetzt. Auch das Kolon zeigt ausgesprochene Pendelbewegungen. Die Bewegungen des Dickdarms werden von Seifen, niederer Fettsäuren usw. angeregt[3]). Die Verweildauer des Inhalts des Kolons in diesem wird auf etwa 20 Stunden angegeben.

Schließlich gelangt der Darminhalt in das S romanum. Unter kräftigen Kontraktionen des Colon sigmoideum erfolgt dann sein Übertritt in das Rektum. Es scheint, daß der Darminhalt, der nun nach erfolgter Resorption der in geeignete Form gebrachten Nahrungsstoffe und der Hauptmenge des Wassers den Namen Fäzes, Kot, führt und im wesentlichen aus unverwertbaren Produkten, nicht zurückgenommenen Abscheidungen der Verdauungsdrüsen (insbesondere auch der Galle), aus Bakterien und ihren Stoffwechselprodukten besteht, längere Zeit vor Eintritt in den Mastdarm zurückgehalten wird. Es soll ein besonderer Sphinkter (genannt Sphincter ani tertius) eine Art von Verschluß bedingen. Sobald dann der Übertritt von Kot in den Mastdarm vollzogen ist, kommt es zu einem Reiz, der das Gefühl des Stuhldranges im Gefolge hat.

Von dem Augenblicke an, in dem der Bissen bzw. die Flüssigkeit jene Stellen in der Übergangszone von der Mundhöhle zum Rachen berührt hat, von denen aus der Schluckreflex eingeleitet wird, und sobald Schlund und Ösophagus passiert sind, ist alles Geschehen unserem Willen und unserer Wahrnehmung entzogen, bis jene Reste des Darminhaltes, die wir als Kot bezeichnen, in das Rektum vorgeschoben werden. Außerordentlich mannigfaltige Vorgänge haben sich unterdessen vollzogen. Nachrichten sind hin- und hergegangen, in feinster Weise haben Muskeln auf bestimmte Reize hin sich qualitativ und quantitativ eingestellt. Der Chymus ist unzählige

---

[1]) *G. Schwarz:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 28 (1911). — *G. Ganter* und *K. Stattmüller:* Z. f. d. ges. experim. Med. **42**. 143 (1924). — [2]) Vgl. *G. v. Bergmann* u. *Emil Lenz:* Deutsche med. Woch. Nr. 31 (1911). — *Holzknecht:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 47 (1909). — *Schwarz:* Ebenda. Nr. 39 (1911). — *Stierlin:* Z. f. klin. Medizin. **70**. 376 (1910). — *G. Katsch:* Z. f. angewandte Anat. u. Konstitutionslehre. **3**. 18 (1918). — [3]) *H. S. Lurje:* *Pflügers* Archiv. **207** (1923).

von Malen hin- und hergewendet und dann wieder weiter vorwärts gerückt worden. Alle diese verwickelten Vorgänge vollziehen sich ohne unseren Willen und ohne bewußte Empfindung. Die Ankunft der Reste der Speisen im Enddarm wird uns bewußt, jedoch bildet offenbar nur das Hineingelangen des Kotes in diesen einen Reiz für die sensiblen Anteile seiner Schleimhaut. Wird nämlich dem Gefühl des Stuhldranges nicht entsprochen, dann hört die Empfindung dafür auf, um von neuem aufzutreten, wenn erneut vom Kolon Inhalt in das Rektum übertritt. Auch Gase können einen Reiz abgeben und ein Durchlassen veranlassen.

Der Enddarm ist nach außen mittels Ringmuskulatur abgeschlossen. Es sind zwei Sphinkteren vorhanden, nämlich ein aus glatter Muskulatur bestehenden Sphincter internus und ein quergestreifter Sphincter externus. Dieser letztere verhält sich, wie wir noch erfahren werden, nicht in allen Teilen so, wie ein unserem Willen unterstellter Skelettmuskel. Er hat offenbar neben der spinalen Innervation noch Beziehungen zu Ganglienzellen peripherer sympathischer Zentren.

Beide Sphinkteren zeigen einen wechselnden Tonus. Er kann steigen und fallen. Der Erschlaffung geht ein Nachlassen des Muskeltonus voraus. Bekanntlich kann selbst ein heftiger Stuhldrang durch unseren Willen überwunden werden. Dabei wird die Spannung der Sphinkteren in Anpassung an die Druckverhältnisse, denen entgegengewirkt werden muß, erhöht. Es ist von großem Interesse, daß unser Wille einen Reflexvorgang beherrscht. Es ist nämlich der ganze Vorgang der Stuhlentleerung — Defäkation genannt — ein solcher. Wir können ihn innerhalb gewisser Grenzen unterdrücken. Es liegt ohne Zweifel ein eingeübter Eingriff des Zentralnervensystems in einen an und für sich rein reflektorisch ablaufenden Vorgang vor. Der Säugling beherrscht den Reflex noch nicht. Mehr und mehr lernt der Organismus, dem Stuhldrang nicht ohne weiteres Folge zu leisten.

Der dauernde Spannungszustand der beiden genannten Sphinkteren wird unter normalen Verhältnissen von Zentren aus unterhalten, die im Rückenmark ihren Sitz haben. Diesen übergeordnet finden sich höher gelegene Zentren. Vor allem hat, wie schon erwähnt, das Großhirn über die Rückenmarkszentren Einfluß auf den Tonus der Sphinkteren. Offenbar ist jedoch die Einwirkung der Rückenmarkszentren auf die betreffenden Muskeln auch nicht ohne weiteres ein direkter, vielmehr sind noch periphere Ganglienzellen in den Muskeln selbst vorhanden, die die Erregung übernehmen und weiter geben können. Vom Rückenmark — Centrum anospinale — verlaufen sympathische und parasympathische Fasern zu jenen Zentren der Sphinkteren. Die ersteren entspringen bei Tieren (z. B. Hund, Katze, Kaninchen) aus dem 2.—4. Lumbalnerven. Sie verlaufen dann durch das Ganglion mesentericum inferius und den N. hypogastricus. Die parasympathischen Fasern kommen aus dem 2. und 3. Sakralnerven und verlaufen durch den N. erigens (pelvicus)[1]). Nach allen vorliegenden Beobachtungen haben beide Bahnen hemmende und erregende Wirkungen auf den Sphinktertonus.

[1]) Vgl. genaue Angabe über die Dickdarminnervation beim Hunde bei *N. Ishikawa:* Mitt. der med. Fakult. der kaiserl. Kyusitu-Universität. **7**. 295 (1923). — *J. ten Cate:* Arch. néerl. de physiol. **6**. 528 (1922).

Im Gehirn hat man bei verschiedenen Tieren an verschiedenen Stellen des motorischen Rindenfeldes Stellen gefunden, von denen aus der Tonus der Sphinkter, die den Abschluß des Enddarmes darstellen, beeinflußt werden kann.

Wird das Centrum anospinale zerstört, dann versagen zunächst die Sphinkteren. Nach einiger Zeit übernehmen sie jedoch ihre Funktion wieder, d. h. der Tonus stellt sich wieder her[1]). Es ist dies auch dann der Fall, wenn das Ganglion mesentericum inferius zerstört wird. Da der quergestreifte Sphincter externus bei Fehlen spinaler Innervation nach Zerstörung des Lumbosakralmarkes degeneriert [beim Hund soll das nicht der Fall sein[1]), wohl aber bei der Katze[2])], so ist der Verschluß des Afters in der Hauptsache durch den glattmuskeligen Sphincter internus gewährleistet.

Der Reflexvorgang der Defäkation vollzieht sich, wie folgt: dem Stuhldrang folgt eine kräftige Kontraktion der Ring- und auch der Längsmuskulatur. Die beiden Sphinkteren erschlaffen — vorausgesetzt, daß nicht reflektorisch oder vom Großhirn aus eine Steigerung des Sphinktertonus erfolgt. Jetzt setzt von unserem Willen angeregt die Bauchpresse ein. Dadurch wird auf den Bauchinhalt ein Druck ausgeübt, der noch durch eine tiefe Inspiration (Tiefertreten des Zwerchfells) erhöht werden kann. Es tritt nunmehr die Kotsäule durch die Afteröffnung nach außen.

Die Funktion der Sphinkteren und insbesondere die des äußeren wird durch den M. levator ani unterstützt. Er umgreift bei uns den Mastdarm schleifenförmig. Bei starkem Stuhldrang kann er bei der Zurückhaltung des Kotes mitwirken. Bei der Defäkation hilft er durch Zusammendrücken des untersten Teiles des Rektums, durch Anspannung der Fascia pelvis mit, und vor allem unterstützt er den ganzen Vorgang auch dadurch, daß er für die Längsmuskulatur des Enddarmes Ansatzpunkte bietet. Der Levator ani verhindert schließlich, daß Mastdarm, dem ausgeübten Druck folgend, durch die Analöffnung vorgetrieben wird, indem er seinen untersten Teil über die Kotsäule kopfwärts herüberzieht. Gleichzeitig wird der aus Weichteilen bestehende Boden der Beckenhöhle gehoben. Dieser letztere Vorgang untersteht unserem Willen und wird von ihm geleitet.

Wenn auch feststeht, daß nach Zerstörung aller höheren Zentren der Sphincter internus und externus wieder zu einer Funktion gelangen, die verhindert, daß eine dauernde Inkontinenz, d. h. ein fortwährendes Abgehen von Fäzes, sofern solche in den Enddarm übergetreten sind, bestehen bleibt, so zeigt eine genauere Betrachtung des Verhaltens von Menschen und Tieren, bei denen die zentrale Innervation der genannten Sphinkteren aus irgend einem Grunde versagt, wie bedeutungsvoll sie ist. Zunächst fehlt die Mitwirkung der Bauchpresse. Wie wertvoll sie ist, erkennt man an den eintretenden Schwierigkeiten der vollständigen Ent-

---

[1]) *F. Goltz* u. *J. R. Ewald: Pflügers* Archiv. **63**. 362 (1896). — *L. R. Müller:* Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. **14**. 1 (1898); **19**. 303 (1901); **21**. 86 (1901). — [2]) *J. ten Cate:* A. néerl. de physiol. de l'homme et des animaux. **9**. 229 (1924); vgl. auch **6**. 528 (1922).

leerung des Rektums, wenn Lähmungen von Bauchmuskeln vorliegen. Ist der Stuhl dünnflüssig bis breiig, so macht sich das Fehlen der Bauchpresse wenig oder gar nicht geltend, wohl aber dann, wenn der Kot mehr oder weniger fest ist. Sehr störend macht sich das Fehlen der Möglichkeit geltend, willkürlich den Tonus der Sphinkteren zu beeinflussen. Es ist die Defäkation an und für sich dem Willen entzogen. Der Defäkationsreflex beherrscht das Individuum, und nicht es in einer gewissen Breite den Defäkationsvorgang [1])!

[1]) Bezüglich weiterer Literatur über die in der Vorlesung 2 und 3 berührten Fragen sei auf die Übersichtsreferate von *E. H. Starling:* Ergebnisse der Physiologie. Jg. **1**. 446 (1902); *R. Magnus:* Ebenda. Jg. **7**. 27 (1908); *Hans Dietlen:* Ebenda. **13**. 47 (1913); *Herbert Aßmann:* Klinische Röntgendiagnostik der inneren Krankheiten. F. C. W. Vogel, Leipzig, 1924, verwiesen. — Vgl. auch *G. Pöschmann:* Über den Magenmechanismus (eine geschichtliche Studie). In.-Diss. Zürich, 1910.

Vorlesung 4.

Die sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen.

Die Untersuchungsmethoden. Morphologische Erscheinungen während der Sekretbildung. Funktion der Speicheldrüsen.

Schon in der Mundhöhle ergießen sich Sekrete auf den Bissen. Bei den Herbivoren und den Omnivoren vermitteln sie den Beginn der Verdauung. Im Magen und Darm wird sie unter dem Einfluß neuer Sekrete fortgesetzt und schließlich beendet. Wir haben bereits mehrfach betont, von welch fundamentaler Bedeutung der ganze Verdauungsvorgang für den tierischen Organismus ist. Durch ihn wird die Verwendung der mit der Nahrung zugeführten, zusammengesetzten Nahrungsstoffe verschiedener Art durch die Zellen unserer Gewebe erst ermöglicht. Die Fermente der einzelnen Verdauungssäfte lassen aus diesen Produkte hervorgehen, die allen Zellarten vertraut sind, und von denen aus sie all die mannigfaltigen Umbauvorgänge vollziehen können, die zu den verschiedenen Funktionen, sei es nun Erzeugung von Energie, von Baumaterial, von Verbindungen mit spezifischen Wirkungen usw., erforderlich sind. Es ist verständlich, daß eingehende Studien über die Zusammensetzung der einzelnen Sekrete der Verdauungsdrüsen, ihre Wirkung und endlich über ihre Herkunft durchgeführt worden sind. Ferner interessierte in hohem Maße die Frage, ob die Verdauungssäfte ständig im Verdauungskanal zur Verfügung stehen oder aber nur auf besonderen Anreiz hin zur Abgabe gelangen. Trifft das letztere zu, dann gilt es festzustellen, welcher Art diese Reize sind, ob sie direkt auf die Drüsenzellen wirken oder aber über Nervenbahnen (Reflexe!). Ferner drängt sich uns die Frage auf, ob die Art des Sekretes der einzelnen Verdauungsdrüsen quantitav und auch qualitativ verschieden sein kann, kurz und gut, wir treffen auf ein Problem, das sich uns in der gesamten Organismenwelt entgegengestellt, nämlich auf die Frage einer möglichen Anpassung der Funktion von Organen und Zellen an bestimmte Anforderungen.

Bei jeder einzelnen Drüse ergeben sich die gleichen Fragestellungen und die gleichen Überlegungen über die Schaffung von Methoden zum Studium ihrer Tätigkeit unter möglichst normalen Bedingungen. Wir wollen deshalb das Gemeinsame vorausschicken und im Anschluß daran das für jede Drüsenart Besondere besprechen.

Durch zahlreiche wichtige Untersuchungen wurden zunächst die von verschiedenen Drüsen des Verdauungskanales abgegebenen Sekrete als in

ihrer Art spezifisch erkannt. Man lernte das Sekret der Speicheldrüsen in seiner Wirkung und seiner Zusammensetzung von dem der Magen- und Darmdrüsen unterscheiden. Einerseits gab der Reagenzglasversuch Auskunft über die Einwirkung bestimmter Sekrete auf die einzelnen in Frage kommenden organischen Nahrungsstoffe zusammengesetzter Natur; ferner konnte man den Inhalt bestimmter Abschnitte des Darmtraktus für sich nach seiner physikalisch-chemischen und chemischen Beschaffenheit untersuchen. Im Laufe der Zeit lernte man die Versuche mehr und mehr dem normalen Geschehen im Organismus anzupassen. Es war ein weiter Weg zurückzulegen. Als Beispiel sei auf die ersten Versuche von *Réaumur*[1]) hingewiesen. Er wollte erfahren, was der Magensaft für eine Bedeutung hat. Zu seiner Gewinnung verwendete er einen gezähmten Bussard. Diesem führte er mit Nahrung bestimmter Art gefüllte Metallröhren in den Magen ein. Das eine Ende der Röhre war verschlossen, das andere mit Mull bedeckt. *Réaumur* wartete nun ab, bis der Vogel die verschluckte Röhre nach Art des Gewölles (vgl. hierzu S. 37) von selbst wieder ausbrach. Es zeigte sich, daß der Inhalt der Röhre verflüssigt war. Später brachte *Réaumur* in der Röhre ein Stückchen Schwamm unter. Er hoffte so etwas reinen Magensaft erlangen zu können. Einen Erfolg hatten diese Bemühungen nicht. *Stevens*[2]), der ähnliche Versuche an einem Menschen anstellte, war erfolgreicher. Er konnte Magensaft gewinnen und im Reagenzglas Verdauungsvorgänge nachweisen.

Großes Aufsehen erweckten Mitteilungen des Arztes *Beaumont*[3]). Er hatte Gelegenheit einen kanadischen Jäger zu beobachten, der im Anschluß an eine Schußverletzung eine Magenfistel behalten hatte. *Beaumont* hat eine ganze Reihe von grundlegenden Feststellungen über die Sekretion des Magensaftes gemacht, die später an Hand von Tierversuchen und weiteren Beobachtungen an Menschen bestätigt und in vieler Hinsicht erweitert worden sind.

Lange Zeit hindurch waren die Ergebnisse von Versuchen über die Abhängigkeit der Sekretion von Verdauungssäften von bestimmten Bedingungen sehr widerspruchsvoll. Erst in dem Augenblicke gelang es, in den wichtigsten Fragen übereinstimmende Resultate zu gewinnen, als erkannt worden war, wie leicht durch äußere Einflüsse, wie z. B. Temperaturwechsel usw., tiefgreifende Veränderungen in den Drüsen — zum Teil durch die Beeinflussung der Durchblutung — erzeugt werden. Das ideale Vorgehen ist, ein Organ unter bestimmten Bedingungen in seinen Funktionen festzulegen und nunmehr eine bekannte Bedingung und nur diese zu ändern. Reagiert das Organ nunmehr in ganz bestimmter Weise, und läßt sich durch Wiederherstellung der Ausgangsbedingungen die frühere Tätigkeit des Organs wieder herstellen, dann darf angenommen werden, daß jene Veränderung in der einen Bedingung die besondere Funktion veranlaßt hat. Leider hält es sehr schwer, bei Versuchen an lebenden Zellen und Geweben in dieser streng formulierten Weise zu arbeiten. Änderung einer Bedingung kann für das Organ eine völlige Umstellung vieler

---

[1]) *Réaumur:* Mém. de l'Acad. des Sciences. 266, 461 (1752). — [2]) *Stevens:* De alimentorum concoctione. Edinburgh. 1777. — Vgl. auch *Spallanzani:* Expériences sur la digestion de l'homme et de différentes espèces d'animaux. Genève. 1783. — [3]) *W. Beaumont:* Neue Versuche und Beobachtungen über den Magensaft und die Physiologie der Verdauung. Deutsch von *R. Ludin.* Leipzig 1834.

Faktoren im Gefolge haben. Dazu kommt, daß Zellen und Gewebe gegen Änderungen von äußeren Bedingungen mit einem Ausgleich antworten können, d. h. es braucht der von außen veranlaßten Einwirkung auf Zellen und Gewebe nicht unmittelbar eine gleichsinnige Veränderung in den inneren Bedingungen zu folgen! Wir müssen ferner bei jedem Organ immer an seine Zellen und zugleich an seinen Kreislauf und seine Innervation denken.

Wir können unter Umständen in vielen Versuchen am isolierten Organ in geradezu gesetzmäßiger Weise bestimmte Reaktionen auf Änderungen bestimmter Bedingungen, z. B. Setzung eines Reizes, feststellen, oder wir können auf Grund physikalischer Gesetze voraussagen, daß bei dieser oder jener Änderung einer Bedingung diese oder jene Folgen auftreten müssen. Und trotzdem finden wir im lebenden Organismus oft die erwarteten Ergebnisse einfach deshalb nicht, weil Kompensationen möglich sind. Es vollzieht sich in Wirklichkeit wohl der erwartete Vorgang, er wird aber rasch überdeckt bzw. ausgeglichen, indem im gleichen Organ oder in anderen ein Gegenvorgang ausgelöst wird. An alle diese Dinge müssen wir unablässig denken, wenn wir auf der einen Seite Ergebnissen wissenschaftlicher Laboratoriumsarbeit und andererseits Feststellungen am gesamten Organismus und insbesondere auch am kranken Menschen gerecht werden wollen.

Beginnen wir mit der Besprechung der Methodik der Untersuchung der Sekretion der Speicheldrüsen. Auf den ersten Blick erscheint es sehr einfach zu sein, die oben aufgeworfenen Fragen bei diesen Organen eindeutig zu beantworten; sind doch die Speicheldrüsen in ihrer Funktion leicht zu beobachten. Bei geöffnetem Munde können wir die Mündung des Ausführungsganges der einzelnen Speicheldrüsen direkt sehen. Wir beobachten, wie Flüssigkeitströpfchen austreten. Will man diese unvermischt mit anderen Sekreten der Mundhöhle (z. B. denjenigen der zahlreichen Schleimdrüschen der Mundschleimhaut) gewinnen, dann kann man in den Ausführungsgang der betreffenden Speicheldrüse ein Röhrchen einführen[1]). Wir können auf diese Weise wohl Sekret auffangen, jedoch gewinnen wir keinen Einblick in eine etwaige Abhängigkeit der Tätigkeit der Speicheldrüsen von bestimmten Reizen. Der längere Zeit geöffnete Mund bedingt an und für sich Bedingungen, die den normalen nicht entsprechen. Es kommt zu reichlicher Verdunstung von der Mundschleimhaut und der Zunge aus. Führt man ein langes Röhrchen in den Ausführungsgang ein, dann kann der Mund zwar geschlossen werden, es sind jedoch wiederum andere nicht normale Bedingungen der Sekretion veranlaßt. Das Röhrchen reizt die Schleimhaut des Ausführungsganges; ferner ändert es die Bedingungen des Ausflusses des Sekretes.

Erst als man die Ausführungsmündung der einzelnen Speicheldrüsen (oder einer davon) mit einem Stückchen der Mundschleimhaut von der Unterlage loslöste[2]) und dann in die äußere Haut unter voller Erhaltung

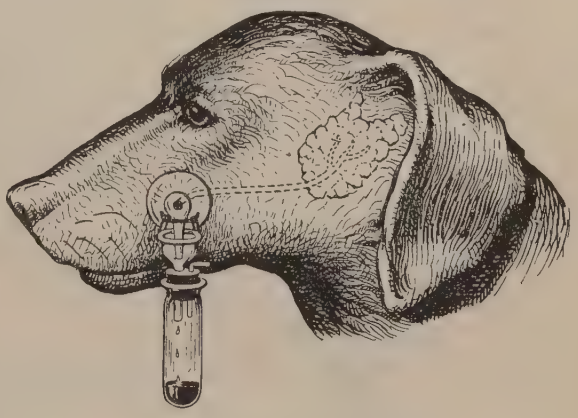
---

[1]) *J. Siebold:* Historia systematis salivalis. Jena 1797. — *C. G. Mitscherlich: Rust*s Magazin. **38**. 491 (1832). — *L. Ordenstein: Eckhard*s Beitr. **2**. 101 (1860). — *C. Eckhard:* Ebenda. **3**. 39 (1863). — *M. Schiff:* Leçons sur la physiol. de la digestion. **1**. 182 (1867). — [2]) *D. L. Glinsky:* Verhdl. d. Gesellsch. russischer Ärzte zu St. Petersburg. Jg. 61 (1895). — Vgl. ferner *J. P. Pawlow*: Die physiol. Chirurgie des Verdauungskanales. Ergebnisse d. Physiol. **1**. Abt. **1**. 252 (1902).

der Innervation, des Kreislaufes und der gesamten morphologischen Einheit der Drüsen mit ihren Nebenapparaten verpflanzte und zur Einheilung brachte, gelang es in der Regel, gleiche Ergebnisse bei Innehaltung gleicher Bedingungen zu erzielen. Es floß nun der Speichel aus der normalen Mündung des Ausführungsganges statt in die Mundhöhle nach außen (Abb. 12). Er kann leicht aufgefangen werden, ferner lassen sich Menge und Eigenschaften bestimmen. Man konnte so die Parotisdrüse für sich studieren und ferner ebenso die Glandula sublingualis und submaxillaris. Es konnte eine Drüse für sich nach außen abgeleitet werden oder aber in Kombination mit anderen Drüsen. Das so erhaltene Sekret war frei von Beimengungen und vor allem auch frei von Nahrungsbestandteilen.

Wir werden im Zusammenhang eine Reihe interessanter Beobachtungen an in der geschilderten Weise operierten Tieren besprechen. Hier sei nur kurz die Frage gestreift, ob wir ohne weiteres berechtigt sind, von ganz normalen Verhältnissen zu sprechen. Es ist dies ohne Zweifel nicht der Fall, man müßte denn schon dafür sorgen, daß der nach außen fließende Speichel der Mundhöhle wieder zugeführt wird. In quantitativer Hinsicht kann es ganz bestimmt nicht gleichgültig sein, wenn ein mehr oder weniger großer Anteil des auf einen bestimmten Reiz abgegebenen Speichels der Mundhöhle gar nicht zur Verfügung steht. Namentlich beim Pflanzenfresser und insbesondere beim Wiederkäuer zeigen sich erhebliche Störungen im Schluck- und Wiederkauakt, wenn auch nur eine Speicheldrüse nach außen abgeleitet ist[1]). Wir müssen diesen Umstand einstweilen in Kauf nehmen. Eine bessere Methode ist nicht bekannt. Immerhin muß verlangt werden, daß die Drüse, deren Funktion man beobachtet hat, einer genauen histologischen Prüfung unterworfen wird.

Abb. 12.



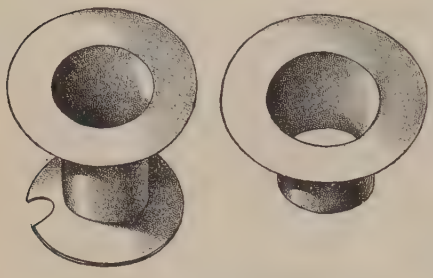
Besonders viel Sorgfalt ist auf die Schaffung von Methoden zur Erforschung der Funktion der Magendrüsen verwandt worden. Zunächst wurde Mageninhalt durch Anlegung einer Öffnung in der Magenwand gewonnen (einfache Magenfistel)[2]). Nach Eröffnung der Bauchhöhle wird die Magenwand am besten mittels eines Troikarts durchbohrt und durch die so geschaffene Öffnung eine Kanüle (vgl. Abb. 13) eingeführt. Ihre

---

[1]) Vgl. hierzu *Arthur Scheunert* und *A. Trautmann: Pflügers* Archiv. **192**. 1, 33, 70 (1921). — [2]) Vgl. die ersten Versuche dieser Art bei *Bassow:* Bull. de la soc. des natur. de Moscou. **16**. 315 (1843). — *N. Blondlot:* Traité analytique de la digestion. Paris 1843.

zweite, ebenfalls mit einem umgebogenen Rand versehene Öffnung wird durch eine ihrem Umfang angepaßte Öffnung durch die Bauchwand gestoßen. Dadurch erreicht man, daß die Bauchdeckennaht in keinem Zusammenhang mit der Fistel steht. Nach einiger Zeit hat sich das so operierte Tier vollständig erholt (vgl. hierzu Abb. 14). Mittels eines Stopfens wird die äußere Öffnung der Kanüle verschlossen gehalten. Nur dann, wenn man die Magensaftbildung verfolgen will, wird der Stopfen entfernt und das aus der Kanüle austretende Produkt aufgefangen und seine Menge bestimmt; ferner werden seine Wirkungen verfolgt.

Abb. 13.



Magenröhre. Ovale Darmröhre.

Diese an sich einfache Methode führt zu keinem reinen Magensaft. Wird Nahrung aufgenommen, dann gelangt diese, vermischt mit Speichel und anderen Sekreten der Mundhöhle, des Nasenrachenraumes und des Ösophagus in den Magen. Fällt die Nahrungsaufnahme weg, dann bleibt immer noch die Beimengung der erwähnten Sekrete bestehen.

Es haben schon *R. Klemensiewicz*[1]) und *R. Heidenhain*[2]) den Versuch unternommen, reinen Magensaft zu gewinnen. Sie behielten die Anlegung einer Fistel bei, sie trennten jedoch jenen Teil des Magens, an

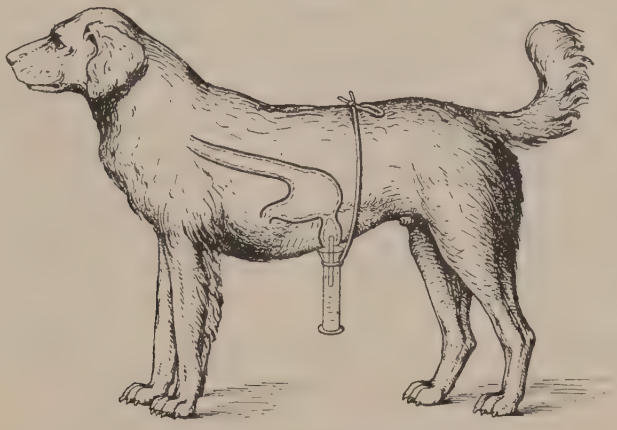
Abb. 14.

dem diese angebracht war, vollständig vom übrigen Magen ab (vgl Abb. 15). *J. P. Pawlow*[3]) hat dann später diese Methode weiter vervollkommnet. Es bleibt, was außerordentlich wichtig ist, der Ösophagus in Verbindung mit

[1]) *R. Klemensiewicz:* Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. **71**. Abt. III. 249 (1875). — [2]) *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **18**. 169 (1878); **19**. 148 (1879). — [3]) *J. P. Pawlow:* Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Vorlesungen. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1898.

dem Magen, und dieser behält seine Beziehung zum Duodenum — mit Ausnahme jenes Blindsackes, der mittels der Kanüle in Verbindung mit der Außenwelt steht. Das so operierte Tier kann sich selbst ernähren. Es entbehrt nur jenes Sekret, das der abgetrennte Magenteil von sich

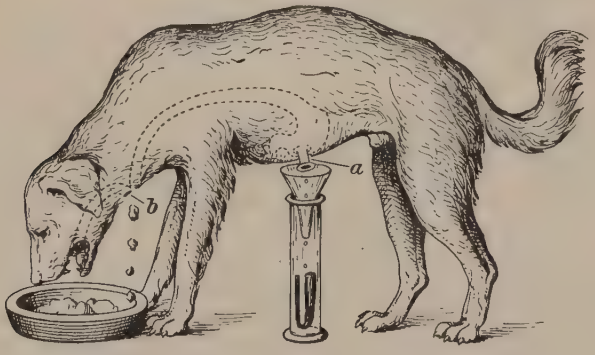
Abb. 15.



Hund mit kleinem Magen nach *Pawlow*.

gibt. Man kann nun mittels dieser Methode jeden einzelnen Teil des Magens für sich isolieren und die Beschaffenheit des Sekretes feststellen und seine Wirkung auf verschiedene Substrate studieren. Man kann ferner die Beziehungen bestimmter Einflüsse auf die Sekretion und

Abb. 16.



Scheinfütterung eines Hundes mit Ösophagus- *(b)* und Magenfistel *(a)*.

die Menge des Sekretes feststellen. Man kann gegen das erwähnte Verfahren den Einwand erheben, daß Abweichungen vom normalen Verhalten dadurch bedingt sein können, daß mit der Ausschließung von Sekreten bestimmter Magenteile Störungen möglich sind[1]). Gewiß hat das Sekret

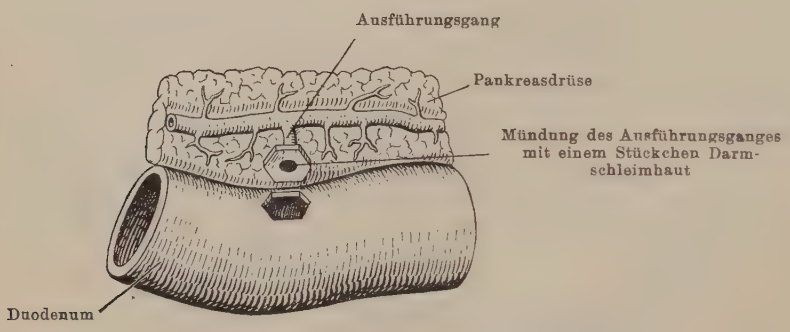
[1]) Vgl. u. a. *H. Schmidt:* Arch. f. klin. Chir. **125**. 26 (1923).

jedes Magenteils eine bestimmte Bedeutung. Ohne Zweifel findet ein fein eingestelltes Wechselspiel zwischen den Abscheidungen bestimmter Zellarten statt.

Um das Sekret aller Einzeldrüsen der gesamten Magenschleimhaut gewinnen zu können, und zwar ohne unerwünschte Beimengungen, haben *J. P. Pawlow* und *E. O. Schumow-Simanowski*[1]) die einfache Magenfistel mit einer Durchschneidung des Ösophagus kombiniert. Dieser wird quer durchtrennt. Es wird dann das mit der Mundhöhle in Zusammenhang stehende Ende für sich in die Halshaut eingenäht. Mit dem mit dem Magen in Verbindung stehenden Ösophagusteil wird in gleicher Weise verfahren (vgl. Abb. 16). Frißt das Tier, dann fallen die Bissen aus der oberen Ösophagusfistel heraus. Es gelangt nichts, was verschluckt wird, in den Magen. Man hat von einer Scheinfütterung gesprochen. Will man das Tier ernähren, dann muß man ihm die Nahrung entweder durch die untere Ösophagusfistel oder durch die Magenfistel zuführen.

Zum Studium der sekretorischen Funktion von Leber und Pankreas (Galle und Pankreassaft) ist nach dem oben Dargelegten der

Abb. 17.



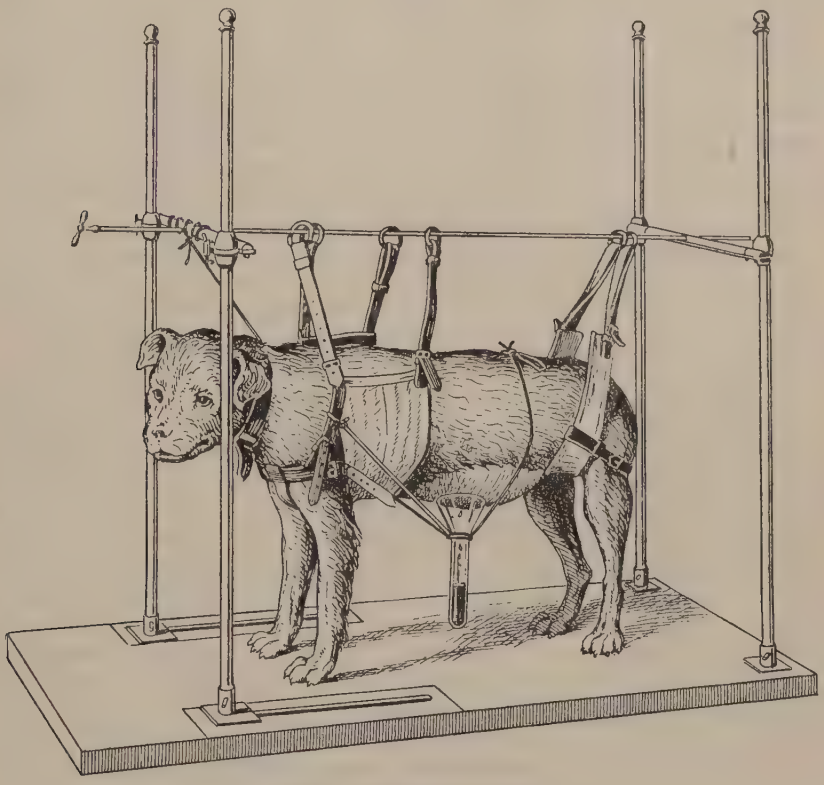
Weg vorgeschrieben. Es wurde die Mündung des Ausführungsganges der Gallenblase bzw. des Ductus cysticus mit einem Stück der Darmschleimhaut ganz analog, wie es bei den Speicheldrüsen geschildert worden ist, in die äußere Haut verpflanzt[2]). Es fließt nunmehr die Galle anstatt in den Darm nach außen. Genau ebenso wurde der Pankreassaft nach außen abgeleitet[3]) — wenigstens zum Teil, sofern mehrere Ausführungsgänge vorhanden sind (vgl. Abb. 17 u. 18). Bei der letzteren Operation wird in der Nachbehandlung verschieden verfahren, je nachdem man reinen Pankreassaft zu haben wünscht oder aber solchen, dem das Sekret des Stückchens Darmschleimhaut, das man mit der Mündung des Ductus pancreaticus nach außen verpflanzt hat, beigemengt ist. Im ersteren Falle muß man die Darmschleimhaut durch Verätzung vernichten.

---

[1]) *J. P. Pawlow* u. *E. O. Schumow-Simanowski:* Russky Wratsch. Nr. 41 (1890). — [2]) *J. P. Pawlow:* Ergebnisse d. Physiol. **1.** Abt. 1. 275 (1902). — [3]) *J. P. Pawlow:* Verhdl. d. XI. Naturforschervereinigung in St. Petersburg. **11.** 51 (1879). — Vgl. auch *R. Heidenhain* in *Hermanns* Handb. d. Physiol. **5.** T. 1. 177 (1883).

Außerordentliche Schwierigkeiten bereitet es, die Funktion der kleinen Darmdrüsen zu studieren. Es unterliegt keinem Zweifel, daß viele Forscher bei ihren Untersuchungen nicht reinen Darmsaft, sondern vielmehr durch mechanische oder sonstige Reize erzeugte Ausscheidungen der gesamten Schleimhaut und vielfach einer veränderten in Händen hatten. Die Drüschen lassen sich natürlich nicht für sich fassen, vielmehr ist man darauf angewiesen, in ähnlicher Weise, wie beim Studium der Funktion der Magendrüsen, Teile des Darmrohres in Form von Blindsäcken mit

Abb. 18.



Hund mit Pankreasdauerfistel.

Mündung nach außen (Fistel) zu isolieren. Es wird das Darmrohr an einer bestimmten Stelle vollständig durchtrennt. In einiger Entfernung wird die gleiche Operation durchgeführt. Nun vernäht man das eine Ende des aus dem Zusammenhang herausgelösten Darmrohres zu einem Blindsack[1]). Das andere offene Ende wird in die Bauchdecke so eingenäht, daß eine Verbindung nach außen bleibt. Den übrigen Darm vereinigt man wieder, indem man das stomachale Ende mit dem Analende vernäht. Man kann auch beide Enden des aus dem Zusammenhang mit dem übrigen

[1]) *L. Thiry:* Sitzungsberichte der Wiener Akademie der Wissenschaft **50**. Abt. 1. 77 (1864).

Darm herausgeschnittenen Darmrohrs nach außen münden lassen[1]). Man hat ferner auch das ausgeschaltete Darmstück an beiden Enden vernäht und an einer anderen Stelle eine Kanüle (vgl. Abb. 13, S. 56) eingefügt[2]). Es wird durch dieses Verfahren bezweckt, das Darmrohrstück längere Zeit, ohne daß sein Inhalt nach außen fließen kann, sich selbst zu überlassen. Will man nachsehen, was und wieviel sezerniert worden ist, so öffnet man die Kanüle. *J. P. Pawlow* hat endlich in analoger Weise, wie bei der Erzielung eines sogenannten kleinen Magens, d. h. der Isolierung eines Teiles der Magenhöhle unter Bildung eines Blindsackes mit äußerer Fistel, die Durchschneidung der Serosa vermieden[2]). Hier, wie dort, durchtrennte er nur die Schleimhaut und vernähte diese.

Schließlich sind zum Studium der in den verschiedenen Darmabschnitten gleichzeitig abgesonderten Darmsekrete an mehreren Stellen des Darmrohres Fisteln angelegt worden[3]). Man hat diese auch durch Rohre verbunden, um z. B. Darminhalt vom oberen Teil des Jejunums direkt nach einer Schlinge des Ileums überführen zu können. Derartige Versuche dienten in der Hauptsache der Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der sekretorischen und auch sonstigen Funktionen der einzelnen Anteile des Dünndarmes für die Verdauung. Man kann ferner durch Einführung eines dünnen, leeren Gummiballons durch eine Fistel und nachträgliches Aufblasen oder Füllen mit Wasser, Darmabschnitte für einige Zeit von anderen Teilen absperren und die angesammelten Produkte nach außen entleeren.

Es gibt außer der direkten Beobachtung des Ganges der Sekretion an Hand der aus dem Ausführungsgang ausfließenden Säfte noch Methoden, die insbesondere der Frage nach der Sekretbildung in den Drüsenzellen dienen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese das Material zur Bildung des spezifisch gebauten Sekretes aus dem Blute beziehen. Aus diesem übernehmen sie anorganische und organische Produkte, die durch eine spezifisch eingestellte Tätigkeit in jene Bestandteile umgeformt werden, die wir im Sekrete wiederfinden. Eine einfache Betrachtung der Zusammensetzung der einzelnen Sekretarten an Mineralstoffen und insbesondere an organischen Verbindungen — Eiweiß, Fette usw. — zeigt, daß die Drüsensekrete nicht einfach aus dem Blutplasma übernommene Gemische von auch in diesem vorkommenden Verbindungen darstellen, vielmehr handelt es sich um tief gehende, zum Teil synthetische Prozesse. Es entstehen neue Verbindungen, unter anderem die spezifisch eingestellten Fermente. Auch die Mineralstoffe erfahren eine der Funktion der Drüsenzellen angepaßte Verwendung und Verteilung. Wir können die Zusammensetzung des Blutplasmas feststellen und damit den Inhalt der einzelnen Sekrete in quantitativer und qualitativer Richtung vergleichen und auf diesem Wege Rückschlüsse auf die Tätigkeit der Drüsenzellen ziehen.

Wir können uns ferner die Frage stellen, ob der eben dargelegten Tätigkeit der Drüsenstellen und der Abgabe des Sekretes ein gesteigerter

---

[1]) *L. Vella: Moleschotts* Untersuchungen zur Naturlehre. **13**. 40 (1882). — *B. P. Babkin* und *E. J. Sinelnikov:* J. of physiol. **58**. 15 (1923). — [2]) *L. Hermann: Pflügers* Archiv. **46**. 91 (1890). — *N. P. Schepowalnikow (Pawlow):* In.-Diss. St. Petersburg, 1899. — [3]) *D. J. Glinski (Pawlow):* In.-Diss. St. Petersburg, 1899. — *E. S. London:* Zeitschrift f. physiol. Chemie. **45**. 381 (1905).

Stoffwechsel entspricht. In der Tat zeigt die tätige Drüse vermehrten Sauerstoffverbrauch und erhöhte Kohlensäureentwicklung, d. h. ihr Gaswechsel ist gesteigert. Parallel damit geht ein erhöhter Energieumsatz. Man spricht direkt von Drüsenarbeit. Ein weiteres Zeichen der Tätigkeit ist das Auftreten von Potentialdifferenzen. Leiten wir mit unpolarisierbaren Elektroden nach einem auch sehr schwache Ströme nachweisenden Instrumente ab (wir werden sie später kennen lernen), und legen wir die eine davon an eine ruhende und die andere an eine tätige Stelle der Drüse, dann beobachten wir das Auftreten eines elektrischen Stromes, genannt Sekretions- oder allgemeiner Tätigkeitsstrom (Aktionsstrom). Seine Richtung ist stets eine ganz bestimmte, und zwar verhält sich die tätige Zelle stets negativ elektrisch zur ruhenden. Das Auftreten elektromotorischer Kräfte ist der Ausdruck für die in den Zellen vor sich gehenden chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge während der Sekretbildung und -abgabe. Wir kommen später auf dieses wichtige Gebiet noch eingehend zurück.

Wir bemerken ferner, daß während der Tätigkeit der Drüsen der Kreislauf, d. h. die Blutzufuhr erhöht ist, dadurch wird der erhöhte Anspruch an den Gaswechsel befriedigt. Zugleich werden ausreichend neue Materialien zur Sekretbildung zur Verfügung gestellt.

Es gibt eine Sekretionsarbeit (äußere Arbeit) und eine Sekretbildungsarbeit (innere Arbeit). Beide lassen sich vorläufig mit den zur Verfügung stehenden Methoden der Stoffwechseluntersuchung nicht trennen und für sich betrachten. Wohl aber ist es gelungen, durch Färbemethoden und zum Teil durch die direkte Betrachtung von Drüsenzellen bei ausreichender Vergrößerung charakteristische Unterschiede im Aussehen von ruhenden Drüsenzellen und in Sekretbildung begriffenen und endlich von sezernierenden festzustellen.

Zunächst begegnen wir überall da, wo Schleimhäute vorhanden sind, sog. Schleimdrüsen. Sie treten als ein- und vielzellige Drüsen auf. Zu den ersteren gehören die Becherzellen, die in der Schleimhaut des Magendarmkanals und der Atemwege sehr verbreitet sind. In der Mundhöhle, im Rachen, Schlund und in den Atemwegen stoßen wir außerdem noch auf mehrzellige Schleimdrüsen. Hierher gehören beim Menschen die Glandulae submaxillares und sublinguales. Sie liefern ein mehr oder weniger zähes, fadenziehendes Sekret[1]). Es enthält Muzin. Das Sekret als solches läßt auch bei sehr starker Vergrößerung keine besonderen morphologischen Bestandteile erkennen, sobald es von der Drüsenzelle abgegeben ist. In dieser selbst trifft man auf eine körnige Vorstufe des fertigen Sekretes[2]). Die Körnchen verschwinden rasch nach seiner Abgabe. Sie quellen anscheinend auf, zugleich fließen mehrere davon zusammen. Es ist zur Zeit schwer festzustellen, ob es sich bei diesem Prozeß nur um eine Zustandsänderung handelt oder aber, ob chemische Vorgänge beteiligt sind. Eine Drüsenzelle die soeben das „reife" Sekret abgegeben hat, zeigt neben dem Kern und dem Protoplasma zunächst nur wenige Körnchen,

---

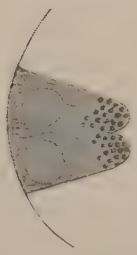
[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XX. — [2]) Vgl. hierzu *J. N. Langley:* J. of physiol. **2**. 261 (1879); Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Histol. **1**. 69 (1884); Proceed. Royal Soc. **40**. (1886); J. of physiol. **10**. 433 (1889). — *Biedermann:* Sitzungsbericht der Wiener Akad. der Wissensch. **86**. Abt. III. 67 (1882). — Vgl. weitere Literatur in den am Schlusse dieser Vorlesung aufgeführten Werken.

Sekretgranula genannt[1]). Nun setzt die Neubildung des Sekretes ein. Die Zelle vergrößert sich unter Neubildung von Protoplasma. Es entstehen neue Körnchen. Sie zeigen ein verschiedenes Verhalten. Sie sind verschieden lichtbrechend. Woraus diese Granula entstehen, in welchem Zusammenhang sie mit der Bildung alles dessen stehen, was das fertige Sekret ausmacht, wissen wir noch nicht. Die zur Sekretion „reife" Zelle zeigt einen kleinen, platten, nach der Basis der Zelle geschobenen Kern. Er ist von einer Schicht Protoplasma umgeben. Die übrige Zelle ist mit einer an Körnchen reichen Masse erfüllt (vgl. die Abb. 19 und 20). Nun

Abb. 19.

Glandula orbitalis von einem einen Tag alten Kätzchen, dessen Magen prall mit Milch gefüllt war. Oben drei Alveolen mit Schleimzellen ausgekleidet, im Lumen fädiger Schleim. Unten Stück des zugehörigen Ausführungsganges; in seinem Epithel einzelne Schleimzellen. Entnommen: *R. Metzner* u. *R. Krause:* Handb. d. biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V/2 (1923).

Abb. 20.



Glandula retrolingualis eines neugeborenen Hündchens nach kurzer Reizung der Chorda. Zwei Zellen mit Körnchen nach der Spitze zu. Der übrige Teil der Zellen enthält Protoplasma mit fädigen Bildungen. Frisch in 0·6%iger NaCl-Lösung. Nach *Noll.* Entnommen: *R. Metzner* u. *R. Krause:* Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V/2 (1923).

beginnt die Ausstoßung. Die Zelle geht dabei nicht zugrunde. Vielmehr erfolgt vom verbleibenden Anteil (Protoplasma und Kern) die Neubildung von Sekret.

Mannigfaltiger und zum Teil dennoch übersichtlicher sind die Vorgänge bei den verschiedenen Funktionszuständen der sogenannten Eiweißdrüsen[2]). Als Objekt zu ihrem Studium diente zumeist die Parotis. Einerseits hat man — übrigens genau so, wie bei den Schleimdrüsen — das Aussehen und Verhalten der Drüsenzellen unter verschiedenen Bedingungen, wie Hungerzustand, besondere Inanspruchnahme, wie erhöhte Tätigkeit während der Nahrungsaufnahme bzw. besonderer, noch zu besprechender Beeinflussungen der Drüsentätigkeit durch bestimmte „physiologische" Reize oder

---

[1]) Vgl. *R. Altmann:* Studien über die Zelle. 1. H. Leipzig 1886; Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 2. Aufl. Leipzig 1894. — [2]) *J. N. Langley:* Proceed. Royal soc. London. **40**. (1886). — *L. Michaelis:* Archiv f. mikroskop. Anat. **55**. 558 (1900). — *R. Metzner:* Handbuch der Physiol. v. *Nagel.* **2**. (1906/7).

durch künstliche Reizung sekretorischer Bahnen, das Verhalten des Drüsenzellinhaltes verfolgt. Andererseits ließ man bestimmte Stoffe einwirken, die die Tätigkeit der sezernierenden Zellen stillegen oder aber fördern. So wirkt Atropin auf die Drüsenzellen hemmend, während Pilokarpin einen anregenden Einfluß ausübt, Betrachtet man die Parotis eines Hungertieres, so erhält man ein ziemlich gleichmäßiges Bild (vgl. Abb. 21). Die Zellen sind mit großen, stark lichtbrechenden Körnern erfüllt. Zwischen diesen erblickt man hier und da kleine, noch stärker lichtbrechende Körner. Zwischen den Granula verschiedener Größe und Lichtbrechung liegt als

Abb. 21.

Alveolen der Glandula parotis einer Katze nach 20stündigem Hunger. Frisches Präparat mit Zusatz einer Spur *Ringer*scher Flüssigkeit. Homogene Immersion. Vergrößerung 600.
Entnommen: *R. Metzner* u. *R. Krause:* Handb. d. biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V/2 (1923).

spärliche homogene Masse das intergranuläre Protoplasma. Irgend welche Zellgrenzen lassen sich nicht erkennen, ebensowenig ein Lumen im Zentrum der Alveole. Der Kern der Zellen ist feststellbar, doch unterscheidet er sich in Form und Eigenschaften von demjenigen einer sezernierenden Zelle. Vor allem ist seine Färbbarkeit verändert.

Vergleicht man einen Schnitt durch eine tätige, d. h. sezernierende Parotis mit dem eben geschilderten Aussehen einer ruhenden Drüse, dann fällt sofort die starke Verminderung der großen, stark lichtbrechenden Körner auf. Daneben finden sich viele kleine Körner mit einem geringeren

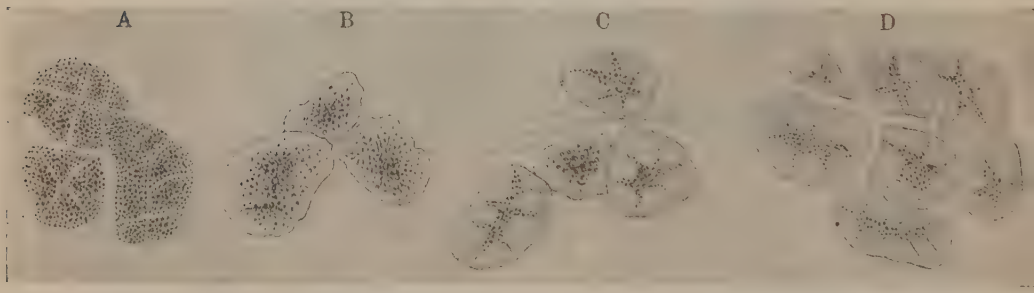
Brechungsvermögen. Bei starker und lange andauernder Reizung der Drüsenzellen können die großen Körner fast ganz aus den Zellen verschwinden. Im Gegensatz zur ruhenden Drüse ist die intergranuläre Masse vermehrt. Es erscheinen deshalb die Körner nicht so dicht zusammengerückt. Im Zentrum der Alveolen erblickt man ein Lumen. Von ihm aus erstrecken sich mehr oder weniger verzweigte Lücken und Kanälchen — inter- bzw. perizelluläre und intrazelluläre Sekretkapillaren — in und zwischen die einzelnen Zellen hinein. Diese sind, wie auch das Lumen im Zentrum der Alveolen mit einer homogenen Flüssigkeit erfüllt. Endlich fällt das bessere Hervortreten des Zellkerns auf (vgl. Abb. 22, 23).

Abb. 22.

Alveole und Speichelrohrstück von der Parotis einer Katze nach Injektion von 0·035 *g* Pilokarpin. Frisches Präparat mit Zusatz einer Spur *Ringer*scher Flüssigkeit. Homogene Immersion. Vergrößerung 500.
Entnommen: *R. Metzner* u. *R. Krause:* Handb. d. biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V/2 (1923).

Man hat beobachtet, daß aus im Protoplasma liegenden, offenbar primär aus ihm entstandenen Körnern sich Fäden bilden, die dann ihrerseits in kleine Körner zerfallen. Diese entfalten einen lebhaften Stoffwechsel. Sie vergrößern sich durch Stoffaufnahme und entwickeln sich zu reifen Sekret-

Abb. 23.



Parotis des Kaninchens in frischem Zustande nach *Langley*. A Ruhezustand. B nach einer geringen Menge von Pilokarpin C nach Reizung des Halssympathicus. D wie bei C, nur stärkere Reizung.

körnern. Einstweilen stecken die Bilder, die uns das Mikroskop über die feineren morphologischen Vorgänge in Drüsenzellen enthüllt, noch voller Rätsel. Bei manchen Eiweißdrüsen finden wir im Sekret Fermente. Sie fesseln unser Interesse ganz besonders, sind sie es doch, die bei der Umformung der organischen und anorganisch-organischen

Inhaltsstoffe zusammengesetzter Natur der Nahrung eine entscheidende Rolle spielen. Woraus entstehen sie? Welche Bedeutung hat es, daß der Kern der Drüsenzellen im tätigen Zustand andere Eigenschaften zeigt (zunächst erkennbar an der verschiedenen Färbbarkeit), als in der ruhenden Zelle? Welche Bedeutung kommt den verschiedenartigen Granula zu? Daß diese mit der Sekretbildung in innigem Zusammenhang stehen und in gewissem Sinne als Elementarorganismen in den Zellen selbst assimilatorisch wirksam sind, und in dieser Richtung einen ganz spezifisch eingestellten Stoffwechsel auf Kosten des Protoplasmas der Zelle besitzen, darüber besteht wohl kein Zweifel. Sind sie aber etwas Primäres, d. h. gehen Körnchen aus einer gemeinsamen Grundsubstanz hervor, oder entwickelt ein Körnchen andere? Der Umstand, daß Drüsenzellen in gewissen Stadien frei von Granula anzutreffen sind, bedeutet noch lange nicht, daß in der Tat keine solchen vorhanden sind. Es könnte sein, daß unsere jetzigen Hilfsmittel nicht ausreichen, um kleinste Körnchen zu differenzieren. Es könnte aber auch sein, daß ihr Auftreten nur eine besondere Zustandsform einer in den Drüsenzellen immer vorhandenen „Sekretgrundsubstanz" darstellt. In diesem Zusammenhange sei auf die Feststellung eigenartiger Gebilde in Zellen hingewiesen[1]). Sie treten einesteils als längere, glatte, mehr oder weniger geschlängelte Fäden auf. In dieser Gestalt sind sie Chondriokonten genannt worden. Andererseits trifft man auf Fäden, die nicht glatt sind, vielmehr zeigen sie durch Einlagerung von Körnchen Perlschnurform. Diese Gebilde werden als Chondriomiten bezeichnet. Am häufigsten trifft man auf freie Körner, genannt Mitochondrien. Alle diese Formen bilden wahrscheinlich eine biologische, das heißt funktionelle Einheit. Man hat alle genannten Formen unter dem Namen Chondriom zusammengefaßt. Sie sind allem Anschein nach durch fließende Übergänge untereinander verknüpft und stellen Erscheinungsformen in der Entwicklung des endgültigen Sekretes dar. Das Chondriom zeigt chemische Eigenschaften, wie Löslichkeit in Alkohol, Äther usw., die es wahrscheinlich machen, daß es zu den Lipoiden (Fetten, Phosphatiden) in Beziehung steht.

Jede Drüsenzelle hat die gleichen elementaren Grundfunktionen, die jeder Zelle eigen sind. In sie hinein ist ein besonders organisierter Komplex gelegt, der dem Protoplasma Stoffe entnimmt, die diesem vom Blut- bzw. Lymphplasma zugeführt worden sind. Nun setzt die Umformung zum Sekret ein. Es sind tiefgehende Ab- und Aufbauvorgänge notwendig, bis das abgabefertigte Sekret zur Verfügung steht. Nun wird dieses hinausgesandt, um fern von der Bildungsstätte seine Wirkung im Interesse des gesamten Organismus zu entfalten.

Man darf sich nun nicht vorstellen, daß in einer Drüse entweder alle Zellen in Ruhe oder Tätigkeit sind. Unter normalen Verhältnissen vollzieht sich die Sekretion, wie wir gleich erfahren werden, im Anschluß an bestimmte Reize. Sie werden in fein abgestufter Weise den Drüsenzellen zugetragen. Neben einer eben entleerten Drüsenzelle finden wir solche, die gleichzeitig Sekret zur „Reife" bringen und solche, die mitten

[1]) *C. Benda:* Verhandl. der physiol. Gesellsch. Berlin 1898/99; Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. **12**. (1902). — *Cl. Regaud* u. *J. Mawas:* C. r. soc. biol. **1**. (1909). — *J. Duesberg:* Archiv f. mikroskop. Anat. **71**. (1907); Archiv f. Zellforschung. **4**. (1910). — *Martin Heidenhain:* Anat. Anz. **52**. 305 (1920).

in der Abgabe von Sekret sind. Die Drüse ist bei normaler Inanspruchnahme immer sekretionsbereit.

Interessant ist, daß die kleineren und größeren Ausführungsgänge zum Teil auch Epithel besitzen, das Sekret liefert. Zum Teil handelt es sich um Becherzellen, zum Teil sind jedoch auch andere, teils muzinhaltiges, teils seröses Sekret liefernde Zellen vorhanden.

Es gibt außer reinen Schleim- und Eiweißdrüsen noch solche, die beiderlei Arten von Drüsenzellen enthalten. Man nennt sie gemischte Drüsen. Im wesentlichen erkennen wir bei allen Zellarten, die Sekrete abgeben, ähnliche Vorgänge. Sie sind je nach der Drüsenart in Einzelheiten verschieden. Die entworfenen Schilderungen beziehen sich auf Drüsen des Anfangsteiles des Verdauungsapparates. Wir werden Besonderheiten im Verhalten einzelner Drüsenzellarten bei der Schilderung ihrer Funktion namhaft machen und wollen uns nunmehr der Frage nach der Beeinflussung des Sekretvorganges von außen zuwenden. Beginnen wir mit der Funktion der Speicheldrüsen.

Die drei Paar Speicheldrüsen, die wir besitzen — Glandula submaxillaris und sublingualis (Schleimdrüsen) und Parotis (Eiweißdrüse) — liefern ein Sekret[1]), das mehrere Aufgaben zu erfüllen hat. Der Speichel — im allgemeinen eine Mischung aus allen Speicheldrüsenarten — hilft zunächst den Bissen formen. Hierbei spielt sein Gehalt an Muzin (Produkt der Schleimdrüsen) eine wichtige Rolle. Dieser Eiweißkörper verleiht dem Speichel seine hohe Viskosität. Die einzelnen Teilchen der aufgenommenen Nahrung werden verklebt. Es formt sich der Bissen. Beim Kauakt entstehen immer wieder kleinere Teilchen, die von Speichel durchtränkt, zusammenhaften. Gleichzeitig wird der Bissen schlüpfrig gemacht. Er gleitet nach erfolgter Einspeichelung leicht durch den Schlund und Ösophagus zum Magen. Außer diesen mechanischen Funktionen erfüllt der Speichel noch andere Aufgaben. Er nimmt wasserlösliche Bestandteile der Nahrung auf und bringt sie in Lösung mit Zellen in Berührung, die den Geschmacksreiz vermitteln (Geschmackszellen). Wir werden noch erfahren, daß dieser von größter Bedeutung für die Funktion einer Reihe von an der Verdauung beteiligter Drüsen ist.

Der Speichel der Herbivoren und der Omnivoren enthält Fermente, die auf bestimmte, zusammengesetzte Kohlehydrate eingestellt sind. Den Karnivoren fehlen sie. Die Bestandteile der Stärke, ferner Glykogen, Dextrine und auch Maltose (Malzzucker) werden unter Wasseraufnahme zerlegt. Bei den erwähnten Tiergruppen beginnt somit die Verdauung bereits in der Mundhöhle.

Schließlich kann der Speichel auch als Schutz wirken. So können, wie wir gleich erfahren werden, Produkte aus der Mundhöhle herausgeschwemmt werden, ferner können Säuren oder Laugen oder auch andere reizende,

[1]) Neben den spezifischen, d. h. dem Speichel eigentümlichen Bestandteilen, wie Muzin, besondere andere Proteine, Fermente, Rhodanwasserstoffsäure enthält der Speichel Wasser, Bikarbonate, Chloride, Phosphate von Kalzium, Kalium, Natrium und Magnesium. Es sind ferner ganz geringe Mengen von Sulfaten, Nitriten und ferner etwas Ammoniak aufgefunden worden. Auf 99·5—98·8% Wasser kommen 0·5—1·2% feste Bestandteile. Der Speichel soll normalerweise gegen Lackmus schwach alkalisch reagieren; $p_H = 6—7·3$; vgl. u. a. *A. L. Bloomfield* u. *C. G. Huck:* Bull. of Johns Hopkins hosp. **31**. 118 (1920). Das spez. Gew. beträgt 1·002—1·008. Über den Gasgehalt des Speichels vergl. *E. Pflüger: Pflügers* Arch. **1**. 686 (1868).

in gewissen Konzentrationen schädlich wirkende Substanzen durch Verdünnung und gleichzeitige chemische Einwirkung unschädlich gemacht werden.

Nun kommt es ohne Zweifel nicht in jedem Falle zu einer Entfaltung aller der genannten Funktionen. Es können in der Nahrung z. B. die Kohlehydrate fehlen. Es kann ferner die Nahrung sehr wasserreich und an und für sich schlüpfrig sein. Steht nun in jedem Falle Speichel gleicher Zusammensetzung und in gleicher Menge zur Verfügung? A priori ist es denkbar, daß die Zusammensetzung des Speichels schon dadurch in qualitativer Hinsicht Unterschiede zeigt, daß die drei verschiedenen Drüsenpaare im einzelnen Falle verschiedene Mengen an Sekret abgeben und schon dadurch ein sehr wechselndes Gemisch bewirken. Es könnte aber auch sein, daß die eine oder andere Drüsenart nicht immer an der Bildung des Speichels beteiligt ist, bzw. daß unter Umständen nur ein Drüsenpaar sezerniert. Es kann auch die einzelne Drüse, je nach den vorhandenen Bedingungen, sich mit ihrem Sekret auf die besonderen Aufgaben einstellen.

Wir stoßen sofort auf Fragestellungen der erwähnten Art, wenn wir von der Beobachtung ausgehen, daß die Speicheldrüsen nicht immer sezernieren, sondern nur aus bestimmten Anlässen[1]). Eine besondere Stellung nehmen die Wiederkäuer ein[2]). Bei ihnen ist die Speichelsekretion eine fortlaufende. Es dürfte das mit besonderen Reizen zusammenhängen, die mit dem Wiederkauen in Zusammenhang stehen. Die Tatsache, daß die Speicheldrüsen nur unter bestimmten Bedingungen sezernieren, führt ganz von selbst zu der Frage nach deren Art. Einflechten müssen wir noch an dieser Stelle, daß für die Feuchthaltung der Schleimhaut der Mundhöhle und der benachbarten Teile eine große Anzahl von kleinen, in dieser eingelagerter Drüschen (vor allem auch Becherzellen) dienen. Daher kommt es, daß trotz Fehlens der Speichelabsonderung keine Austrocknung der Mundhöhlenschleimhaut eintritt.

Aus der großen Fülle von Beobachtungen über die Abgabe von Sekret durch die einzelnen Speicheldrüsen seien einige besonders charakteristische hervorgehoben. Die entscheidenden Feststellungen sind an Tieren und zum Teil auch an Menschen gemacht, bei denen eine oder mehrere Speicheldrüsen nach außen abgeleitet waren (vgl. S. 54). Das am meisten studierte Versuchstier ist der Hund. Im Ruhezustand, d. h. wenn keine besonderen Anreize vorhanden sind, sezernieren, wie schon oben erwähnt, die Speicheldrüsen nicht. Von diesem Zustande gehen wir aus. Die nach außen verlegte Öffnung des Ausführungsganges einer Speicheldrüse ist (vgl. Abb. 12, S. 55) mit einem passend geformten Trichter versehen, der seinerseits mit einem kalibrierten Auffanggefäß verbunden ist. Geben wir einem so vorbereiteten Tier Nahrungsmittel, wie Fleisch, Brot, Milch usw. zu fressen, dann fließt innerhalb ganz kurzer Zeit aus der Fistel Speichel. Seine Menge ist je nach der Art und dem Zustand der in die Mundhöhle gebrachten Stoffe verschieden. Auch seine Zusammensetzung zeigt Unterschiede. Die Speichelsekretion kommt auch dann in Gang, wenn Produkte in die Mundhöhle gebracht werden, die unverwertbar sind, wie Steine, Sand usw. Auch das Einbringen von Säuren, Laugen, Salzlösungen usw.

---

[1]) *R. Heidenhain:* Physiol. der Absonderungsvorgänge in: *Hermann:* Handb. der Physiol. **5**. Teil 1, 83 (1883). — *S. G. Wulfson:* In.-Diss. St. Petersburg 1898. — [2]) *G. Colin:* Traité de physiol. comparée des animaux. 3et édition. **1**. 646 (1886). — *C. Eckhard: Eckhards* Beiträge. **4**. 49 (1869).

erzeugt Speichelabsonderung. Die folgende Tabelle gibt einen Einblick in die Ergebnisse solcher Versuche. Sie enthält die in einer Minute abgesonderten Speichelmengen aus verschiedenen Drüsen beim Hunde nach Einbringung bestimmter Stoffe in die Mundhöhle[1]):

Substanzart	Speichelmenge aus den Schleimdrüsen in cm^3	Speichelmenge aus der Parotis in cm^3
Fleisch	2·3	1·4
Milch	2·1	0·7
Weißbrot	4·2	3·0
Zwieback	4·7	3·9
Sand	2·0	1·3
Glyzerin	5·1	4·6
10 %-Kochsalzlösung	5·6	4·9
0·5 %-Salzsäure	5·4	5·0
0·5 %-Salpetersäure	5·2	4·8
2 %-Gerbsäurelösung	5·0	4·8
2 %-Essigsäurelösung	5·4	4·5
0·25%-Lösung von Natronlauge	5·8	5·0

Ein Blick auf die vorstehenden Zahlen ergibt, daß die Sekretmenge je nach der in die Mundhöhle eingeführten Substanz verschieden groß ist. Noch viel deutlicher springt die Anpassung an jeden besonderen Anreiz, hervorgerufen durch die Art und Beschaffenheit des Substrates, in die Augen, wenn außer der abgesonderten Speichelmenge auch seine Zusammensetzung verglichen wird. Die folgende Tabelle zeigt einige solche Werte[2]).

In die Mundhöhle eingeführt	Schleimdrüsen: Speichelmenge pro Minute = cm^3	Zähigkeit[3])	Prozent an festen Stoffen	Prozent an organischen Substanzen	Prozent an Asche	Parotis: Speichelmenge pro Minute = cm^3	Prozent an festen Substanzen	Prozent an organischen Substanzen	Prozent an Asche
Fleisch	1·1	2'53"	1·277	0·956	0·321	1·4[4])	0·93[4])	—	—
Milch	2·4	3'51"	1·416	0·987	0·429	0·7[4])	0·71[4])	—	—
Weißbrot	2·2	1'35"	0·969	0·591	0·377	3·0[4])	1·07[4])	—	—
Zwieback	3·0	1'16"	1·433	0·967	0·466	1·6	1·183	0·784	0·399
Fleischpulver	4·4	4'15"	1·486	0·869	0·617	1·9	1·466	1·100	0·366
Steine	0	—	—	—	—	0	—	—	—
Sand	1·9	13"	0·483	0·133	0·350	0·8	—	—	—
1%-Lösung von Extr. Quassiae	1·9	11"	0·544	0·221	0·323	0·7	—	—	—
0·5%-Formalinlösung	2·8	8"	0·666	0·116	0·449	1·0	—	—	—
10%-Saccharinlösung	2·8	8"	0·621	0·221	0·400	1·3	—	—	—
10%-Lösung von Kochsalz	4·0	9"	0·717	0·237	0·480	2·0	0·833	0·450	0·433
0·5%-Lösung v. Salzsäure	4·3	10"	0·781	0·187	0·504	2·0	1·200	0·767	0·433
0·671%-Lösung v. Schwefelsäure	4·3	11"	0·832	0·231	0·601	2·2	1·400	0·937	0·463
10%-Sodalösung	4·5	13"	0·920	0·300	0·620	2·0	1·433	0·950	0·483

[1]) Die Tabelle ist dem Werke von *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen (J. Springer, Berlin. 1914) entnommen. Die Ergebnisse stützen sich auf Versuche von *Wulfson:* In.-Diss. St. Petersburg 1898. — [2]) *Sellheim:* Diss. St. Petersburg 1904. Vgl. *B. P. Babkin:* l. c. — [3]) Bedeutet die Ausflußzeit einer bestimmten Speichelmenge aus einem Röhrchen (Viskosimeter). — [4]) Vgl. *Wulfson:* l. c.

Versuche an zwei Menschen, die Fistelöffnungen am *Steno*nschen Gang besaßen, gaben im Prinzip, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, gleiche Ergebnisse [1]):

Substanzart	Die während 5 Min. verzehrte Substanzmenge in *g*	Speichelmenge in 5 Minuten in cm^3	Prozente an festen Substanzen	Prozente an organischen Substanzen	Alkalität in *g* NaOH auf 100 cm^3 Speichel
Weißbrotkrume	45	0·38	0·91	0·63	0·28
Kalbskotelett	67	0·40	0·94	0·60	0·34
Brot mit Kruste	20	0·52	0·80	0·38	0·42
Hühnerbraten	53	0·56	0·80	0·36	0·44
Gekochte Kartoffel	61	0·57	1·71	1·27	0·44
Schwarzbrot	37	0·60	0·94	0·50	0·44
Hartes Eiweiß	82	0·61	0·90	0·52	0·38
Hartes Eigelb	42	0·61	1·82	1·48	0·34
Zwieback	10·7	0·72	0·77	0·29	0·48
Hartgekochtes Ei	94	0·76	1·31	0·84	0·47
Gebratenes Fleisch	42	0·76	0·81	0·31	0·50
Konfekt (nicht sauer)	7	0·84	0·67	0·20	0·47
Rohe Äpfel	52	1·18	1·09	0·49	0·60
Apfelsinen	114	1·21	0·75	0·14	0·61
Gesättigte Lösung v. Kochsalz	—	0·25	0·36	0·10	0·26
0·25%-Lösung von Salzsäure	—	0·45	0·62	0·31	0·35

Das Studium der Beeinflussung der Tätigkeit der Speicheldrüsen hat, wie die in den Übersichten niedergelegten Befunde ergeben, gezeigt, daß eine sehr weitgehende, in allen Einzelheiten noch gar nicht genau übersehbare Einstellung auf die Qualität und auch Quantität des Reizes vorhanden ist, durch den die Sekretion ausgelöst wird. Es ist zur Zeit noch nicht möglich, alle Faktoren, die für die Menge und Zusammensetzung des sezernierten Speichels maßgebend sind, anzugeben. Gewiß spielen mechanische, thermische, chemische, physikalisch-chemische Momente eine Rolle. Es seien einige Beobachtungen herausgegriffen. Geben wir auf den Stickstoffgehalt berechnet genau die gleiche Fleischmenge, das eine Mal in feuchtem, frischem und das andere Mal in trockenem Zustand, dann erhalten wir im letzteren Falle eine ganz bedeutend größere Speichelmenge als im ersteren [2]). Führen wir in die Mundhöhle z. B. eines Hundes mit Speichelfistel Steine ein, dann fließt kein Speichel aus der Fistelöffnung. Sie werden mit der Zunge aus der Mundhöhle entfernt. Zerreiben wir die Steine und geben dann das Pulver bzw. den Sand in die Mundhöhle, dann fließt reichlich Speichel. Er spült die sonst nicht zu beseitigende Masse fort.

Die Anpassung der Speichelsekretion an den Feuchtigkeitsgehalt der Nahrung konnte auch noch auf anderem Wege festgestellt werden [3]). Verfüttert man einem Tier mit einer Ösophagusfistel (z. B. einem Pferde)

---

[1]) *Eduard v. Zebronski: Pflüger*s Arch. **110**. 105 (1905). — [2]) *N. M. Heymann:* In.-Diss. St. Petersburg 1904. — *Ed. v. Zebronski: Pflüger*s Arch. **110**. 105 (1905). — [3]) *Mitscherlich: Rust*s Magazin f. d. ges. Heilkunde. **38**. 491 (1832). — *Lassaignes:* J. de chimie méd. **1**. 470 (1845); **2**. 389 (1846). — *Gottschalk:* In.-Diss. Zürich 1910.

Heu, dann kommen auf ein Teil des Futters etwa zwei bis vier Teile Speichel. Gibt man frisches Gras, Blätter usw., dann wird dem Bissen viel weniger Speichel beigemischt (1 : 0·5).

Eine Sonderstellung nimmt die Milch ein. Sie regt eine starke Speichelabsonderung an, obwohl sie der Fermente des Speichels nicht bedarf, enthält sie doch keine durch Diastase, Maltase usw. spaltbare Kohlehydrate, und ferner als flüssige Nahrung ohne weiteres verschluckt werden kann. Es liegt hier ganz offenbar eine spezifische Erregung durch chemische Inhaltsstoffe der Milch auf die Speicheldrüsen vor. Auf alle Fälle ist die Beimengung von Speichel zur Milch nicht ohne Bedeutung. Es ist festgestellt worden [1]), daß das Gerinnsel, das im Magen bei der Milchgerinnung entsteht, viel lockerer ist, als wenn die Milch ohne Speichel dem Magensaft übergeben wird. Das fein verteilte Gerinnsel wird leichter verdaut.

Ferner ist sehr interessant, daß je nach der Aufgabe, die der Speichel im einzelnen Fall zu erfüllen hat, seine Qualität eine verschiedene ist. Bei der Aufnahme von Nahrung und speziell von trockener wird von den Schleimdrüsen ein an Muzin reicher Speichel abgegeben. Er erfüllt auf diese Weise die Funktion, als Gleitmittel zu dienen. Dieser Speichel enthält außerdem bei den Herbivoren besonders reichlich Diastase [2]). Werden Produkte in die Mundhöhle gebracht, die keine Nahrungsmittel sind, wie z. B. Sand u. dgl., dann wird ein an organischer Substanz armer Speichel abgegeben. Er enthält auch nur wenig Diastase.

Ganz besonders interessant ist die Verfolgung der Reaktion der Ohrspeicheldrüse auf das Einbringen von Säuren oder Laugen in die Mundhöhle [3]). Es fließt ein trüber, eiweißreicher Speichel. Einerseits wird durch ihn die Säure bzw. Lauge verdünnt, und so ihr Einfluß auf die Schleimhautzellen verringert. Zugleich findet eine Neutralisation der Säure durch das Alkali des Speichels und zum Teil auch durch das Eiweiß statt. Wird Natronlauge auf die Mundschleimhaut gebracht, dann erfolgt Sekretion eines durchsichtigen, an organischen Bestandteilen armen Speichels. Er wirkt in der Hauptsache als Verdünnungsmittel.

Die Wechselbeziehung zwischen Stärke des Reizes und Menge des abgesonderten Speichels kann man am besten durch Einführung von Säure wechselnder Konzentration in die Mundhöhle prüfen. Die folgende Übersicht gibt einen Einblick in einen solchen Versuch [4]):

Speichelmenge aus den Schleimdrüsen und der Eiweißdrüse (Parotis) beim Hunde nach Einführung von Salzsäure bzw. Schwefelsäure verschiedener Konzentration:

%-Gehalt der Lösung an Salzsäure	Speichelmenge aus den Schleimdrüsen pro Minute in cm^3	Speichelmenge aus der Parotis pro Minute in cm^3	%-Gehalt der Lösung an Schwefelsäure	Speichelmenge aus den Schleimdrüsen pro Minute in cm^3	Speichelmenge aus der Parotis pro Minute in cm^3
0·1	2·7	1·7	0·1	2·4	1·3
0·2	3·4	2·0	0·2	3·0	2·4
0·3	4·3	2·5	0·3	3·7	2·3
0·4	4·2	2·3	0·4	4·6	2·4
0·5	4·3	2·0	0·5	4·3	2·2

[1]) *P. J. Borissow:* Russki Wratsch. 869 (1903). — [2]) *L. Malloizel:* J. de physiol. et de path. géner. **4**. 646 (1902). — [3]) *Gottschalk:* Diss. Zürich 1910. — *Sellheim:* l. c. — [4]) *Sellheim:* l. c.; *B. P. Babkin:* l. c. — *L. Popielski: Pflügers* Arch. **127**. 443 (1909).

Wird ein Bissen aufgenommen, so findet unter normalen Verhältnissen ein Kauen statt. Die im Munde befindliche Nahrung wird dabei zerkleinert und zugleich innig mit Speichel vermischt. Es ergibt sich die Frage, ob der Kauakt als solcher einen direkten Einfluß auf die Tätigkeit der Speicheldrüsen hat. Man war geneigt, sie im bejahenden Sinne zu beantworten, weil in der Tat während des Kauens die Speichelsekretion eine Steigerung erfährt. Man hat jedoch mehr und mehr erkannt, daß der Einfluß des Kauaktes auf die Speichelabsonderung kein direkter ist, vielmehr dürfte der Umstand die wesentlichste Rolle spielen, daß durch die Zerkleinerung des Bissens immer neue Teilchen entstehen, die nun ihrerseits eine Reizwirkung ausüben und dadurch die Abgabe des Speichels steigern [1]).

Es steht somit fest, daß die Speicheldrüsenzellen zwar ununterbrochen Sekret herstellen, jedoch seine Abgabe von der Einwirkung bestimmter Reize abhängig machen. Wie wirken diese nun auf die Drüsenzellen ein? Es bestehen zunächst zwei Möglichkeiten. Es könnten von der Schleimhaut der Mundhöhle Stoffe resorbiert und auf dem Blutwege den Speicheldrüsen zugeführt werden, um in deren Zellen ganz spezifisch abgestimmte Reaktionen auszulösen. Die Möglichkeit, daß auf diesem Wege die Speichelsekretion beeinflußt wird, ist nicht bewiesen, jedoch ist sie auch nicht ausgeschlossen. Die zweite Möglichkeit dagegen ist einwandfrei erwiesen. Es kommt zur Übertragung der auf die Mundschleimhaut einwirkenden Reize auf dem Wege von Nervenbahnen. In ihr finden sich Perzeptionsstellen für die verschiedenartigen Reize. Sie werden auf sensiblen Bahnen zentralwärts geleitet und auf motorische (sekretorische) Bahnen übertragen, ohne daß uns der ganze Vorgang zum Bewußtsein kommt. Es handelt sich somit um Reflexvorgänge.

Zu jedem Reflex gehören: eine Aufnahmestelle für den Reiz, eine reizzuleitende Nervenbahn, ein Reflexzentrum (zentraler Vorgang mit seinen Besonderheiten), eine Bahn, die die Erregung peripherwärts überträgt und ein Erfolgsorgan. Von diesen Anteilen haben wir das letztere kennen gelernt: die Speicheldrüsen mit ihren spezifisch arbeitenden Zellen. Was nun die perzipierenden Teile der Mundschleimhaut anbetrifft, so hat der direkte Versuch ergeben, daß interessanter Weise nicht jede Stelle auf mechanische, thermische und chemische Reize reagiert [2]). An manchen Orten wirkt der eine Reiz überhaupt nicht oder doch im quantitativen Erfolg recht verschieden von anderen Reizarten. So zeigte es sich, daß die obere und untere Zungenfläche sowie der Boden der Mundhöhle seitlich vom Frenulum linguae für chemische Reize besonders empfänglich sind. An erster Stelle steht in bezug auf chemische Erregbarkeit die Zungenwurzel, dann folgt die Zungenspitze. Nicht jeder chemische Reiz hat von der gleichen Stelle aus den gleichen Erfolg! Für thermische Reize kommt die gesamte Mundschleimhaut in Frage, wenn der Reiz groß genug ist. Bei geringeren Temperaturgraden erzielt man nicht von jeder Stelle aus Erfolg. Für mechanische Reize erwiesen sich als besonders leicht erregbar

[1]) Vgl. *Cl. Bernard:* Leçons de physiol. expérim. **2.** 45 (1856). — *G. Colin:* Traité de physiol. comparée des animaux. 3 éd. **1.** 646 (1886). — *M. Schiff:* Leçons sur la physiol. de la digestion. **1.** 182 (1867). — *Wulfson:* In.-Diss. St. Petersburg 1898. — *Ed. v. Zebrowski: Pflügers* Arch. **110.** 105 (1905). — [2]) *Heymann:* In.-Diss. St. Petersburg 1904. — *Wulfson:* l. c. — *Sellheim:* l. c.

die Zungenwurzel, der weiche Gaumen, dann folgen Zungenspitze, harter Gaumen, Oberlippe. Die übrige Schleimhaut der Mundhöhle ist für mechanische Reize schwer oder gar nicht erregbar. Wir werden später erfahren, daß die Sinnesorgane so organisiert und oft mit Neben- bzw. Hilfsapparaten eingerichtet sind, daß im allgemeinen nur ganz spezifische Reize sie in Erregung versetzen. Es ergibt sich auch hier die Frage, ob in der Mundschleimhaut besondere perzipierende Stellen für die einzelnen der erwähnten Reize vorhanden sind, bzw. Stellen die besonders leicht auf eine bestimmte Reizart ansprechen. Die mitgeteilten Beobachtungen sprechen für eine solche Annahme.

Erkundigen wir uns nun nach dem Anteil des Reflexbogens, der den Reiz zentralwärts führt — sensibler Ast des Reflexbogens. Zu seiner Feststellung schalten wir einen von der Mundschleimhaut ausgehenden Nerven nach dem anderen aus und studieren jedesmal die Möglichkeit der Auslösung eines Reflexes[1]). Der einfachste Eingriff, der zugleich die eindeutigsten Ergebnisse liefert, ist die Durchschneidung der Nerven. Es verbleibt dann ein Anteil in Verbindung mit den Perzeptionsstellen in der Mundschleimhaut und ein solcher, der mit dem Zentrum in Verbindung steht. Reizen wir den ersteren Teil des Nerven, dann erzielen wir keinen Erfolg, wohl aber, wenn wir den zentralen Stumpf z. B. mit dem Induktionsstrom reizen[2]). Die Erregung wird dem Reflexzentrum zugeleitet. Sie kann von da aus direkt den entsprechenden Drüsen zugeführt werden. Das Ergebnis derartiger Versuche war, daß als Reiz zuleitende (zentripetale) Bahnen in Betracht kommen: N. lingualis, N. glossopharyngeus, Ramus pharyngeus superior vagi. Wir werden noch erfahren, daß N. lingualis (Ast des N. trigeminus) und N. glossopharyngeus die Geschmacksempfindung vermitteln. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die gleichen Bahnen auch für die Vermittlung der reflektorischen Speichelsekretion in Frage kommen. Darüber hinaus enthält der dritte Ast des N. trigeminus Fasern, die in der Mundschleimhaut beginnen (auch von der Nasenschleimhaut läßt sich durch Vermittlung von Trigeminusbahnen Speichelsekretion vermitteln) und zur Aufnahme von Erregungen mit dem Erfolg einer Speichelabgabe eingerichtet sind. Dieser Umstand macht es verständlich, weshalb nach der Durchschneidung der drei oben genannten Nerven doch noch von der Mundhöhlenschleimhaut aus eine Speichelabsonderung hervorgerufen werden kann.

Folgen wir nun den zentripetal leitenden Nerven, dann gelangen wir zum Reflexzentrum[3]) für die Speichelsekretion. Es liegt im verlängerten Mark. Von ihm aus wird nun die Erregung durch sekretorische (motorische) Fasern auf die Drüsenzellen übertragen. *Carl Ludwig* hat diese Nervenbahnen entdeckt[4]). Es zeigte sich, daß jede Speicheldrüse über eine zweifache Innervation verfügt, nämlich eine sympathische und eine zerebrale (parasympathische). Durchschneiden wir sekretorische Bahnen, dann erweist sich die Reizung des mit dem Zentrum in Zusammenhang

---

[1]) *Cl. Bernard:* Leçons de physiol. expér. **2**. 75 (1855). — *M. Schiff:* Leçons sur la physiol. de la digestion. **1**. 90 (1867). — *A. T. Snarski:* In.-Diss. St. Petersburg 1901. — *L. Malloizel:* C. r. de la soc. d. biol. **56**. 1022, 1024 (1904). — [2]) Vgl. u. a. *Cl. Bernard:* l. c. — *C. Rahn:* Z. f. rat. Med. N. F. **1**. 285 (1851). — *R. Buff: Eckhards* Beiträge. **12**. 1 (1888). — [3]) *Eckhard: Eckhards* Beiträge. **4**. 191 (1869). — *Loeb:* Ebenda. **5**. 20 (1870). — [4]) *C. Ludwig:* Z. f. rat. Med. N. F. **1**. 255 (1851).

stehenden Teiles als unwirksam, wohl aber erzielt man einen Erfolg, d. h. Sekretion von Speichel, wenn man den peripheren, d. h. den mit der Drüse in Zusammenhang stehenden Stumpf reizt.

Die zerebralen Sekretionsfasern verlaufen für die Glandula sublingualis und submaxillaris in der Chorda tympani[1]). Diese führt außer den sekretorischen Bahnen noch gefäßerweiternde und Geschmacksfasern. Sie bezieht ihre Fasern letzten Endes aus dem N. facialis. Sie gehen von diesem Nerven im Canalis Fallopii ab und verlaufen nach der Paukenhöhle. Nachdem diese verlassen ist, schließt sich das Faserbündel auf eine kurze Strecke dem Ramus lingualis des dritten Astes des Trigeminus an. In der Nähe der Unterkieferdrüse zweigen Fasern zu dieser ab, ferner verlaufen solche zu der Unterzungendrüse. Der Rest der Nervenfasern der Chorda tympani verläuft zur Zunge und zu Blutgefäßen. Die Parotis bezieht ihre sekretorischen, zerebralen Fasern aus dem N. glossopharyngeus[2]). Sie verlaufen im N. tympanicus zum N. petrosus superficialis minor und von da durch das Ganglion oticum und ziehen dann im Ramus auricularis temporalis zur Ohrspeicheldrüse. Wir haben den komplizierten Verlauf der zerebralen sekretorischen Fasern der Speicheldrüsen nur deshalb so eingehend dargelegt, weil nur unter seiner Berücksichtigung Störungen zu verstehen sind, die z. B. bei Erkrankungen oder operativen Eingriffen in der Paukenhöhle auftreten und nicht nur den Geschmacksinn beeinflussen, sondern auch die Funktion der Speicheldrüsen.

Der Sympathikus erhält die sekretorischen Fasern für die Speicheldrüsen vom 2.—6. Brustnerven (festgestellt beim Hund und bei der Katze für die Unterkieferdrüse[3]). Die Fasern verlaufen durch die Ansa Vieussenii zum unteren Halsganglion und schließen sich dann dem N. vagus an und gelangen bis zum Ganglion cervicale superior. In diesem splittern sich die Nervenfasern um Ganglienzellen auf. Es beginnt von diesen eine neue Bahn, die, der Richtung der Arteria carotis folgend, die Speicheldrüsen erreicht. Mit den sekretorischen Bahnen verlaufen Vasokonstriktoren, d. h. Nervenfasern, die Einfluß auf die Gefäßmuskulatur, und zwar im Sinne einer Verengerung der von ihnen innervierten Blutgefäße besitzen. Man nennt diese Art von Nerven Vasokonstriktoren im Gegensatz zu jenen Bahnen, genannt Vasodilatatoren, durch deren Erregung Gefäßerweiterung hervorgerufen wird.

Wir haben von sekretorischen Nervenbahnen gesprochen und haben damit eine Funktion vorausgesetzt, für die wir noch keinen Beweis erbracht haben! Es braucht das Eintreten einer Abgabe von Speichel nach erfolgter Reizung bestimmter Nervenbahnen noch lange nicht zu bedeuten, daß nun eine direkte Beeinflussung von Drüsenzellen stattgefunden hat. In der Tat führte zunächst die Beobachtung des Kreislaufes der ruhenden und desjenigen der nach Nervenreiz in Tätigkeit versetzten Drüse zu der Vermutung, daß die verschieden große Blutzufuhr Ursache der Speichelsekretion sein könnte. Werden zerebrale Fasern gereizt, dann erweitern sich die

[1]) Vgl. *M. Schiff:* Arch. f. physiol. Heilkunde. **10**. 581 (1851). — *Cl. Bernard:* Leçons sur la physiol. et la pathol. du système nerveux. **2**. 140 (1858). — *C. Eckhard: Eckhards* Beiträge. **2**. 213 (1860). — *A. Adrian* u. *C. Eckhard:* Ebenda. **2**. 85 (1860). — [2]) *J. N. Langley: Schäfers* Textbook of physiol. **1**. 481 (1898). — *J. Loeb: Eckhards* Beitr. **5**. 1 (1870). — *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **17**. 15 (1878). — *Moussu:* Arch. de physiol. normale et pathol. 68 (1890). — [3]) *J. N. Langley:* Philos. Transactions. **183**. 104 (1892).

Blutgefäße. Der sezernierte Speichel ist dünnflüssig und reichlich. Wird der Sympathikus in Erregung versetzt, dann erblaßt die Speicheldrüse infolge von Verengerung der Blutgefäße. Der abgesonderte Speichel ist spärlich und zähflüssig[1]). Diese Feststellungen scheinen ohne weiteres darauf hinzuweisen, daß die Beschaffenheit und Menge des Speichels von der Durchblutung der Drüse abhängt. Man dachte ferner auch an einen direkten Einfluß des Blutdruckes auf die Speichelabgabe. Es hat jedoch bereits *Ludwig* in sehr überzeugenden Versuchen den Beweis erbracht, daß die oben erwähnten, zentrifugalen Nerven in der Tat Sekretionsnerven sind, d. h. direkt auf die Drüsenzellen einwirken — vielleicht auf dem Umweg über bestimmte Produkte, die unter dem Einfluß der Erregung in Freiheit gesetzt werden, und nun ihrerseits die Drüsenzellen im Sinne einer bestimmten Anregung beeinflussen[2]). *Ludwig* verglich den Druck, der während der Sekretion in der Karotis und im Ausführungsgang der Speicheldrüse herrscht. Es zeigte sich, daß im letzteren ein fast doppelt so hoher Druck herrscht als in der Blutbahn[3]), wenn zerebrale Fasern gereizt werden. Bei Reizung des N. sympathicus ist der Druck im Ausführungsgang nicht ganz so hoch. Man kann ferner die Blutzufuhr zu den Speicheldrüsen absperren[4]). Trotzdem erhält man auf Reizung der sekretorischen Nerven Absonderung von Speichel.

Von großer Bedeutung für die Auffassung der Sekretionstätigkeit als besondere Leistung ist auch die folgende Feststellung: *C. Ludwig* und *A. Spiess*[5]) beobachteten, daß mit der Tätigkeit der Drüse auch ihre Temperatur ansteigt. Sie brachten in die größte Vene der Glandula submaxillaris eines Hundes ein Thermometer, ein zweites in den Ausführungsgang dieser Drüse und ein drittes endlich in die Arteria carotis. Reizten sie nun die Fazialisfasern, so zeigte mit dem Beginne der Drüsentätigkeit das im Ausführungsgang und in der Vene steckende Thermometer eine höhere Temperatur an als das in der Karotis sich befindliche.

Von großer Bedeutung für die Annahme sekretorischer Nervenbahnen ist der Befund, daß Atropin die Gefäßerweiterung nicht beeinflußt, wohl aber bleibt die Speichelsekretion bei Reizung der Chorda tympani bzw. des N. glossopharyngeus[6]) aus. Das Atropin ermöglicht somit eine Unterscheidung der gemeinsam verlaufenden Gefäß- und Drüsennerven. Es wirkt auf die Endigungen in sekretorischen Bahnen. Auch diejenigen des N. sympathicus werden von Atropin beeinflußt, doch sind größere Mengen davon notwendig, um völlige Lähmung zu bewirken. Der Umstand, daß bei völligem Versagen der Reizung zerebraler Nervenbahnen nach erfolger Atropinzufuhr, noch ein Erfolg von sympathischen Fasern aus möglich ist, zeigt, daß nicht die Drüsenzellen selbst durch Atropin an der Lieferung des Sekretes verhindert werden.

Ein anderes Alkaloid, das Pilokarpin, wirkt erregend[7]). Führt man es in geeigneter Dosis in die Blutbahn ein, dann kommt es zur Abgabe

---

[1]) *Cl. Bernard:* C. r. de l'Acad. des sc. **47**. 245 (1858). — [2]) *Demoor:* Arch. intern. de physiol. **13**. 187 (1913). — [3]) *C. Ludwig:* Z. f. rationelle Med. N. F. **1**. 255 (1851). — [4]) *C. Ludwig:* l. c. — *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **17**. 1 (1878). — Vgl. auch *C. Rahn:* Z. f. rationelle Med. N. F. **1**. 285 (1851). — *J. Czermak:* Sitzungsber. d. Wiener Akad. **39**. 526 (1860). — [5]) *C. Ludwig* u. *A. Spiess:* Sitzungsber. d. Wiener Akad. (Mathematisch-naturwissensch. Klasse.) **25**. 548 (1857). — [6]) *Keuchel:* In.-Diss. Dorpat 1868. — *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **5**. 309 (1872). — *J. N. Langley:* J. of physiol, **1**. 96 (1878). — *A. G. Barbèra:* Bull. sc. med. di Bologne. [8]. **2**. 1 (1902). — [7]) *J. N. Langley: Schäfers* Textbook of physiol. **1**. 514 (1898).

eines dünnflüssigen Speichels. Pilokarpin wirkt auf die Endigungen der zerebralen Fasern, dagegen nicht auf diejenigen der sekretorischen Bahnen des N. sympathicus.

Die angeführten Beobachtungen führen alle zu dem Schlusse, daß es besondere Nervenbahnen gibt, denen die Aufgabe zufällt, Erregungen auf die Speicheldrüsen in irgend einer Form zu übertragen. Ihre künstliche Reizung zeigt, daß eine Abhängigkeit des Erfolges von der Stärke des Reizes und seiner Dauer besteht[1]). Auch die Geschwindigkeit der Absonderung des Speichels ist abhängig von der Reizstärke. Ferner steht fest, daß die zerebralen und die sympathischen Nervenfasern einen qualitativ verschieden zusammengesetzten Speichel liefern. Auch seine Menge ist, wie S. 68 schon betont, sehr verschieden[2]). Der durch Reizung zerebraler Fasern bzw. von Sympathikusfasern erzielte Speichel ändert seinen Gehalt an organischen und anorganischen Stoffen nur während der Dauer der Tätigkeit der Drüse[3]). Wir können uns auf Grund dieser Feststellungen ein Bild vom Zustandekommen einer ganz verschiedenen Speichelsekretion je nach der Art des Reizes machen. Es können zerebrale Bahnen die Erregung vom Reflexzentrum aus übermitteln oder sympathische. Ferner können beiderlei Fasern in quantitativ fein abgestufter Weise beteiligt sein. Zerebrale und sympathische Bahnen stehen zur Verfügung, wenn von den S. 71 erwähnten perzeptorischen Stellen aus infolge von Reizen bestimmter Art Erregungen zentralwärts laufen.

Nachdem wir nun festgestellt haben, daß durch mannigfache Reize bedingt, die Zellen der Speicheldrüsen zur Abgabe von Sekret, und zwar in einer der Quantität und Qualität des Reizes in feinster Weise angepaßten Weise veranlaßt werden, drängt sich uns die Frage nach dem Wesen des ganzen Sekretionsvorganges auf. Wir möchten gerne wissen, nach welchen Gesetzen das Speichel genannte Sekret zur Abscheidung kommt. Es interessiert uns, zu erfahren, in welchem Zusammenhang die durch Nervenbahnen zugeleiteten Erregungen zu der quantitativen und qualitativen Beeinflussung der Speichelabgabe stehen. Wir befinden uns bei all diesen Problemen vor außerordentlich schwierigen Aufgaben. Um sie lösen zu können, geht der Forscher von den vorhandenen Beobachtungen aus und sucht sich eine bestimmte Vorstellung zu schaffen. Durch neue Versuche und Beobachtungen unter verschiedenen Bedingungen wird dann geprüft, ob sie zutreffend ist, oder aber mit den Tatsachen in Widerspruch steht. Im letzteren Falle muß sie aufgegeben und durch neue Theorien bzw. Hypothesen ersetzt werden. Es ist immer reizvoll den Wegen zu folgen, die eingeschlagen worden sind, um auf bestimmte Fragen eine eindeutige Antwort zu erhalten. Auch dann, wenn eine Vorstellung sich als irrig herausstellt, besteht ein positiver Gewinn, ergeben doch die sie widerlegenden Versuche und Überlegungen Impulse zu neuer Forschungsarbeit. Für denjenigen, der sich in die Arbeit des Physiologen versenken und die Ergebnisse seiner Forschung mit vollem Ge-

---

[1]) *R. Heidenhain:* Studien des physiol. Institutes zu Breslau. **4**. 89 (1868). — *J. N. Langley:* J. of physiol. **10**. 300 (1889). — [2]) *C. Eckhard: Eckhards* Beitr. **2**. 205 (1860). — [3]) Vgl. *C. Becher* u. *C. Ludwig:* Z. f. rat. Med. N. F. **1**. 278 (1851). — *J. N. Langley* u. *H. Fletcher:* Philos. transaction of the royal soc. of London. **180**. 116 (1890). — *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **17**. 1 (1878). — *M. Werther:* Ebenda. **38**. 305 (1886). — *J. N. Langley:* J. of physiol. **1**. 86 (1878); **9**. 59 (1888); **10**. 316 (1889).

winn in sich aufnehmen will, gibt es keine bessere Methode, als die Vertiefung in die auf jedem Forschungsgebiet sich in logischer Folge aneinander reihenden Gedankengänge.

Wir haben von einem dünnflüssigen, an organischen Bestandteilen armen, an Salzen reichen Speichel bei Reizung zerebraler Fasern und von zähflüssigem, an organischen Substanzen reichem, an Menge spärlichem Speichel bei Reizung sympathischer Fasern gesprochen und dadurch zum Ausdruck gebracht, daß die sekretorischen Bahnen keine einheitliche Wirkung haben. Gibt nun ein und dieselbe Speicheldrüsenzelle, die Sekret aus Bestandteilen aufgebaut hat, die ihr vom Blutplasma aus zugeströmt sind, je nach der Art des Reizes bald diese, bald jene Art von Speichel ab? Bestehen Beziehungen zwischen der Qualität und der Quantität der übertragenen Erregung und dem Produkte, das die Speicheldrüsenzelle entläßt? Man wird zunächst nach einer möglichst einfachen Erklärung suchen. Sollte nicht die Speicheldrüse verschiedenartige Drüsenzellen aufweisen? Wir haben S. 61, 62 Schleimdrüsenzellen und Eiweißdrüsenzellen kennen gelernt. Sollte es nicht darüber hinaus Zellen geben, die im großen Rahmen zwar z. B. muzinhaltiges Sekret bilden, jedoch außerdem qualitativ und quantitativ in bezug auf den Gehalt des Sekretes an Mineralstoffen, an anderen organischen Bestandteilen, an Wasser, an Fermenten usw. Besonderheiten aufweisen? In diesem Falle wäre verständlich, weshalb der Speichel in so weiten Grenzen in seiner Menge und in seiner Zusammensetzung wechseln kann. Es würden dann auf bestimmte Reize hin, ganz bestimmte Drüsenzellen zur Sekretion angeregt. Die histologische Untersuchung der die Speicheldrüsen zusammensetzenden Zellen haben jedoch bisher keine Stütze für die Annahme verschiedenartiger Drüsenzellen erbracht.

Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung des Anpassungsvermögens der Speichelsekretion an bestimmte Bedingungen läßt sich auf der Vorstellung aufbauen, daß zwar die einzelnen Zellen jeder Speicheldrüse (wenn nicht gemischte Drüsen vorliegen, vgl. S. 66) das gleiche Sekret bilden, daß zu diesem jedoch noch etwas hinzukommt, das ein Gemisch von spezifischer Zusammensetzung erzeugt. Man dachte an die Möglichkeit, daß die Drüsenzellen im Stadium der Erregung für Mineralstoffe, Wasser und auch andere Stoffe ein besonderes Aufnahmevermögen — etwa bedingt durch eine spezifische Einstellung der Eigenschaften der Zellgrenzschicht — erhalten. Das Blutplasma sollte die erwähnten Produkte liefern. Sie würden dann mit dem eigentlichen „zellspezifischen" Sekret nach außen abgegeben. Es wäre somit das von der Zelle erzeugte, zelleigene Produkt einheitlich, und nur dadurch würde ein Sekret mit einer gewissen Variationsbreite entstehen können, daß vom Blute her bestimmte Stoffe zur Beimengung kommen[1]). Es schien, als ob diese Vorstellung das Richtige treffe, denn dem „Sympathikusspeichel" entspricht eine mangelhafte Blutzufuhr zur Speicheldrüse. Sie ist blaß. Bei Reizung der zerebralen Fasern werden zugleich die Vasodilatatoren gereizt. Es findet eine reichliche Durchblutung der Drüse statt. Der Speichel ist dünnflüssig und seine Menge größer, als wenn der Sympathikus gereizt wird.

---

[1]) *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **17**. 1 (1878).

Stellt man sich nun vor, daß einerseits die Blutgefäßmuskulatur je nach der Art der erregten Nervenfasern in einen bestimmten Funktionszustand übergeht, und dadurch die Blutversorgung der Speicheldrüse reguliert wird, und gleichzeitig zwei verschiedene Nervenfaserarten die Drüsenzellen beeinflussen und bald gemeinsam, bald unter starkem Vorwiegen der einen Faserart, veranlassen, daß Wasser und Salze auf der einen und vorbereitete organische Substanz auf der anderen Seite abgegeben wird, dann kann man sich ganz gut die Möglichkeit einer Anpassung der Speichelsekretion an den erfolgten Reiz vorstellen. Es ist jedoch nicht geglückt[1]), nachzuweisen, daß es wirklich zwei ganz verschiedene, auf die Drüsenzellen einwirkende Nervenfaserarten gibt. Es sind auch sonst mancherlei Beobachtungen nicht in Einklang mit der erwähnten Theorie der Speichelabsonderung zu bringen. Auch dann, wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß es nur eine Art von sekretorischen Fasern für die Speicheldrüsenzellen gibt[2]), und die Durchblutung der Speicheldrüsen mitverantwortlich für die Zusammensetzung des Speichels ist, ergeben sich Schwierigkeiten. So kann man bei gleichartiger Durchblutung der Speicheldrüse je nach der Art des Reizes (z. B. Fleischpulver, Salzsäure) einen an organischer Substanz armen oder reichen Speichel erhalten[3]).

Fassen wir alles, was wir über die Tätigkeit der Speicheldrüsen wissen, zusammen, dann ergibt sich folgendes Bild. Die Drüsenzellen entnehmen aus dem Blute Bildungsmaterial zur Herstellung der spezifischen Bestandteile des Speichels (wozu vielleicht auch das Rhodanammon gehört). Dieser Vorgang läßt sich im histologischen Bilde verfolgen. Leider fehlt uns noch die Möglichkeit, den chemischen Umsetzungen ihre Geheimnisse abzulauschen. Ist das spezifische Sekret fertiggestellt, dann ist die Drüsenzelle zu seiner Abgabe bereit. Dazu bedarf es noch eines besonderen Reizes. Er wird durch bekannte Nervenbahnen übermittelt. Wie nun die Drüsenzelle im einzelnen Falle imstande ist, je nach der Qualität und Quantität des Reizes mit der Abgabe eines Speichels von bestimmtem Wasser-, Salz- und Eiweißgehalt und unter Umständen Fermentgehalt zu antworten, ist noch unaufgeklärt. Auch der eigentliche Vorgang der Sekretausstoßung ist noch in Dunkel gehüllt. Wahrscheinlich spielen dabei die Zellen eine aktive Rolle. Dafür spricht der vermehrte Gaswechsel und der gesteigerte Stoff- und Energieumsatz der Drüsen während ihrer Tätigkeit[4]).

Wir haben bis jetzt eine außerordentlich wichtige Feststellung mit Absicht außer acht gelassen. Ihre Unkenntnis würde uns nicht gestatten, zu den oben mitgeteilten Ergebnissen über die Anpassung der Tätigkeit der Speicheldrüsenfunktion an Reize bestimmter Art zu kommen. Die tägliche Erfahrung zeigt uns, daß die Abgabe von Speichel nicht nur in

---

[1]) *J. N. Langley* u. *Fletcher:* Philosoph. transact. **180**. 151 (1890). — *A. J. Carlson, J. R. Greer* u. *F. C. Becht:* Americ. J. of physiol. **20**. 180 (1907/08). — *J. N. Langley*, J. of physiol. **10**. 291 (1889). — *A. P. Babkin: Pflüger*s Archiv. **149**. 521 (1913). — *H. Hitzker: Pflüger*s Archiv. **159**. 487 (1914.) — [2]) Vgl. hierzu *J. N. Langley:* J. of physiol. **9**. 55 (1888.) — [3]) *B. P. Babkin: Pflüger*s Archiv. **149**. 497 (1923.) — [4]) Vgl. u. a. *J. Barcroft* u. *H. Piper:* J. of physiol. **44**. 359 (1912). — *G. V. Anrep* u. *R. K. Cannan:* J. of physiol. **57**. 1 (1922). — *G. V. Anrep:* Ebenda. **57**. 7 (1922).

Gang kommt, wenn ein bestimmter Reiz die Mundhöhlenschleimhaut trifft. Vielmehr genügt die Weckung einer Erinnerung, um die Speicheldrüsen in Tätigkeit zu versetzen[1]). Wir lesen eine Speisekarte, und es läuft uns das Wasser im Munde zusammen! Die einfache Vorstellung einer wohlschmeckenden Speise kann schon zur Speichelabgabe führen! Erblicken wir eine Speise, die wir gerne aufnehmen, so genügt auch das. In einem anderen Falle ist es der Geruch nach Eßbarem, das die Speicheldrüsen zur Funktion bringt. Schließlich kann die Vorstellung einer schmackhaften Speise auch durch das gesprochene Wort, d. h. durch den Gehörsinn, geweckt werden. Wir erkennen somit, daß außer den geschilderten reinen Reflexvorgängen noch andere Vorgänge zu dem gleichen Erfolge führen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Erregungen von der Großhirnrinde bzw. jenen Zentren aus, denen von Sinnesorganen Reize übermittelt werden, zunächst dem in der Medulla oblongata gelegenen Zentrum der Speichelsekretion übermittelt und von da unter Benützung der sekretorischen Bahnen den Speicheldrüsenzellen zugeleitet werden.

Das Speichelzentrum im verlängerten Mark empfängt somit nicht nur Erregungen von der Mundschleimhaut aus, sondern auch von der Großhirnrinde. Dieser Umstand veranlaßt uns, bei Versuchen über die reflektorische Speichelsekretion Auge, Ohr und Geruch beim Versuchsobjekt auszuschalten. Ebenso gelingt es nur dann, zu eindeutigen Ergebnissen über den Einfluß der Art und des Zustandes der in die Mundhöhle eingeführten Produkte auf die Menge und die Zusammensetzung des Speichels zu gelangen, wenn wir verhindern, daß diese gesehen oder durch den Geruchsinn wahrgenommen werden. Es muß auch vermieden werden, daß Geräusche entstehen, die dem Versuchsobjekt bekannt geben, was vorgenommen wird.

Betrachten wir einen Speichelfistelhund in vollkommener „Speicheldrüsen-Ruhe". Es fließt kein Tropfen Speichel aus der Fistel. Jetzt zeigen wir ihm ein Stück Fleisch, ohne es ihm zu geben. Innerhalb kurzer Zeit fließt Speichel. Haben wir dem Tier die Augen verbunden, und bringen wir das Fleisch in die Nähe seiner Nase, so kommt wieder Abgabe von Speichel zustande.

Wir haben schon angedeutet, daß es nicht notwendig ist, daß der Großhirnrinde Reize bestimmter Art zugeführt werden, um die Speichelsekretion zu erzielen, es genügt schon die Vorstellung von Genießbarem, das uns angenehm ist, d. h. auf das wir Appetit haben. Dazu gehört, daß in unserer Großhirnrinde Erinnerungen vorhanden sind, d. h. Assoziationen, die im Laufe des Lebens entstanden sind. Die Nennung des Namens einer Frucht, die wir nie gegessen haben, und die uns auch sonst unbekannt ist, wird nicht zur Speichelsekretion führen. Das gehörte Wort weckt keine Erinnerungen. Es kommt zu keiner bestimmten Vorstellung. Das Klappern von Messern und Gabeln bewirkt dagegen bestimmte Vorstellungen und kann zur Speichelabgabe führen. Ein junger Hund, der nur Milch als Nahrung erhalten hatte, zeigte beim Sehen und Riechen dieses Nahrungsmittels Speichelsekretion, dagegen hatten Fleisch, Brot usw., die er noch nie genossen hatte, keinen Einfluß auf sie.

---

[1]) Vgl. hierzu *Siebold:* Historia systematis salivalis. 67 (1797). — *Mitscherlich:* Rust's Magazin f. d. ges. Heilkunde. 38. 497 (1832). — *Cl. Bernard:* Leçons de physiol. expér. 2. 74 (1856).

Besonders eindringlich lehren die folgenden Versuche, wie es zur „Verknüpfung" eines bestimmten Vorganges mit einer bestimmten Erinnerung (Erfahrung) und dadurch zu einer Innervation der Speicheldrüsen über das Speichelzentrum kommen kann. Man gibt einem Hunde etwas schwarz gefärbte Säure auf die Zunge. Es ergießt sich, wie Seite 70 geschildert, Verdünnungs- und Schutzspeichel. Es hat ein Reflex stattgefunden. Der Säurereiz hat Eindruck auf das Tier gemacht. Nähert man sich ihm nunmehr mit einer schwarz gefärbten Flüssigkeit, so wird Speichel abgegeben, ohne daß etwas davon in die Mundhöhle gebracht wird. Der Hund erinnert sich, daß die schwarze Flüssigkeit einen heftigen Reiz verursachte. Die Erinnerung an das ganze Erlebnis genügt, um von der Großhirnrinde aus die Speichelsekretion in Gang zu bringen!

Ein Hund erhält nur dann Fleisch, wenn ein ganz bestimmter Ton angeschlagen wird. Der Versuch wird mehrfach wiederholt. Der Hund vernimmt eine ganze Reihe von Tönen, nur bei einem ganz bestimmten verabreicht man ihm ein Stück Fleich, das er während des Versuches weder sehen, noch riechen darf! Bald erkennt man, daß auch dann beim Anschlagen des betreffenden Tones Speichel fließt, wenn kein Fleisch gegeben wird. Die Vorstellung, daß beim Ertönen des betreffenden Tones solches erhalten wurde, genügt. Der ganze Vorstellungskomplex wird ausgelöst.

Man kann auch das Sehorgan benützen, um einen bestimmten Komplex von Vorstellungen mit all den anschließenden Vorgängen in der Großhirnrinde zu verankern. Vor dem Versuchstier ist eine ganze Reihe verschieden gefärbter Glühlampen aufgestellt. Man läßt bald blau, bald grün usw. aufleuchten. Erscheint die Farbe rot, dann erhält das Tier ein Stückchen Fleisch. Das wiederholt man. Nur dann, wenn rot aufleuchtet, erhält das Versuchstier etwas. Bald genügt das bloße Aufleuchten von rot, um Speichelsekretion zu veranlassen.

Wir verdanken diese außerordentlich wichtigen und interessanten Feststellungen *J. P. Pawlow.*[1]) Er hat von bedingten Reflexen gesprochen. Während jene Reflexe, die von der Mundschleimhaut aus zur Speichelsekretion führen, angeboren sind, handelt es sich hier um Vorgänge, die erworben sind. Es schließen sich ungezählte Fragestellungen hier an. Zunächst interessiert es, festzustellen, wie oft ein bestimmter Vorgang wiederholt werden muß (Anschlagen eines bestimmten Tones, Zeigen einer bestimmten Farbe usw.), bis die Speichelsekretion, ohne daß etwas gegeben wird, in Gang kommt. Ferner kann man verfolgen, wie lange Zeit der bedingte Reflex anhält. Man wird z. B. einen Monat lang dem Versuchstier keine schwarze Flüssigkeit zeigen und dann prüfen, ob die oben erwähnte Reaktion noch eintritt. Schließlich kann man Hirnrindenteile bei einem Versuchstiere entfernen, bei dem bestimmte bedingte Reflexe vorhanden waren, und nun prüfen, ob sie noch eintreten.

Es drängt sich uns die Frage auf, ob die Menge und die Zusammensetzung des Speichels in Beziehung zu dem gesehenen, gerochenen usw., bzw. auch nur in der Phantasie vorgestellten Produkt steht. Mit anderen Worten, erhält man bei Einführung von Fleisch, von Säure usw. in die Mundhöhle, d. h. auf dem Wege des gewöhnlichen Reflexes die gleiche

[1]) *J. P. Pawlow:* Ergebnisse der Physiol. 3. Abt. 1. 177 (1904); **11**. 357 (1911).

Speichelsekretion, wie wenn ein bedingter Reflex die Sekretion auslöst? Die Prüfung dieser Fragestellung ergab, daß gewisse Unterschiede vorhanden sind. Vor allen Dingen führt der bedingte Reflex in der Regel zu einer geringeren Speichelabsonderung als der unbedingte Reflex. Dagegen ist die Zusammensetzung des Speichels abhängig von dem den bedingten Reflex auslösenden Vorstellungsinhalt [1]). Das Sehen von Fleisch hat einen anderen Erfolg als die Weckung der Erinnerung an das Einbringen von Säure in den Mund.

Schließlich sei noch kurz die Frage gestreift, ob Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß in der Großhirnrinde ein besonderes Speichelzentrum vorhanden ist [2]). Wir wissen, daß für bestimmte Vorgänge im Organismus Nervenzentra in den Organen selbst zu finden sind. Es sei an die Ganglienzellen im Verdauungsapparat erinnert (vgl. Seite 43). Ferner enthält das Rückenmark Zentren (Reflexzentren). Zu diesen unterhalten Zentren Beziehungen, die sich in der Medulla oblongata und zum Teil in tiefer oder höher gelegenen Hirnteilen befinden. Diese Beobachtungen weisen auf die Möglichkeit hin, daß das Speichelzentrum im verlängerten Mark Beziehungen zu einem in der Großhirnrinde gelegenen entsprechenden Zentrum besitzt. Es würden dann die in den Sinnesorganen Auge, Ohr, Geruchsorgan gelegenen Perzeptionsorgane den aufgenommenen Reiz zunächst über die entsprechenden sensorischen Rindenzentren diesem „höchsten" Speichelzentrum zuleiten. Von hier aus würde dann die Erregung durch besondere Bahnen dem Speichelzentrum der Medulla oblongata übermittelt. Es ist jedoch nicht gelungen, ein solches Zentrum in der Großhirnrinde eindeutig nachzuweisen [3]).

---

[1]) *Sellheim:* In.-Diss. St. Petersburg 1904. — [2]) *Lépine* u. *Bochefontaine:* Gazette méd. de Paris. 332 (1875). — *Bochefontaine:* A. de la physiol. normale et path. 161 (1876) — *Bechterew* u. *Mislawski:* Neurol. Zbl. 553 (1888); 190 (1889). — *Eckhard:* Neurol. Zbl. 65 (1889). — [3]) Vgl. Literatur über die Sekretionsvorgänge und ihre Beeinflussung bei: *J. P. Pawlow:* Ergebnisse der Physiol. **1**. Abt. 1. 246 (1902). — *W. N. Boldyreff:* Z. f. den Ausbau der Entwicklungslehre. **1**. 129 (1907). — *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Julius Springer, Berlin 1914. — *A. J. Carlson:* Physiol Reviews. III. 1 (1923). Literatur über die histologischen Veränderungen der Drüsenzellen in verschiedenen Funktionzuständen: *R. Heidenhain: Hermanns* Handbuch der Physiol. Bd. 5. 1. Teil. Leipzig. — *A. Noll:* Ergebnisse der Physiol. IV. 84 (1905). — *R. Metzner* und *R. Krause:* Handbuch der biol. Arbeitsmethoden. Abt. V. Teil 2. S. 325 (1923/24).

Vorlesung 5.

Die sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen.

(Fortsetzung.)

Die Funktionen der Magen- und Darmdrüsen.

Die gleichen Probleme, die wir bei den Speicheldrüsen erörtert haben, tauchen auch bei Betrachtung der Tätigkeit der Magendrüsen auf. Sezernieren sie ununterbrochen, oder aber ist auch hier ein besonderer Anlaß zur Sekretabgabe erforderlich? Zunächst sei hervorgehoben, daß die Magenschleimhaut neben den die spezifischen Bestandteile des Magensaftes liefernden Drüsen Drüsenzellen — das Oberflächenepithel und das Epithel der Magengrübchen — aufweist, die ein alkalisch reagierendes, schleimiges Sekret abgeben. Sie sezernieren ganz unabhängig von den Zellen der eigentlichen Magendrüsen. Ihr Sekret bedeckt in dünner Schicht die Oberfläche der Schleimhaut. Es dient zum Feuchthalten der Schleimhautoberfläche. Ferner ist der Schleim auch hier Gleitmittel für den Chymus. Übrigens treffen wir im gesamten Verdauungskanal, soweit Schleimhäute vorhanden sind, auf die gleiche Einrichtung, nämlich in mehr oder weniger großem Umfange ständig Schleim abgebende Drüschen.

Die eigentlichen Magendrüsen sind von verschiedenen Gesichtspunkten aus eingehend erforscht worden. Wegleitend war die Frage nach der Herkunft der im Magensaft enthaltenen spezifischen Bestandteile. Er enthält als auffallendsten Anteil Salzsäure, und zwar in einer Konzentration von etwa 0·4—0·5%. Außerdem finden wir in ihm Fermente, und zwar solche, die auf Eiweiß und die nächsten Abbaustufen und ferner auf Fette eingestellt sind. Zu den ersteren gehören das Pepsin und das Labferment. Beide spalten Eiweiß unter Wasseraufnahme. Das letztere Ferment wirkt bei einer niedrigeren Wasserstoffionenkonzentration als das Pepsin[1]). Ist für das Pepsin das Optimum des Gehaltes an Wasserstoffionen für seine Wirkung erreicht, dann ist diejenige des Labfermentes ausgeschaltet. Seine Anwesenheit ist nicht an Hand von Versuchen über seine Wirkung auf beliebige Proteine erkannt worden, vielmehr gab zu seiner Entdeckung die Beobachtung Anlaß, daß bei Zusatz von Magensaft zu Milch Gerinnung eintritt. Dieser Vorgang beruht auf der Umwandlung von Kaseinogen in Kasein, das in Form einer Verbindung mit Kalzium ausfällt[1]). Dabei wird das Fett der Milch mitgerissen. Sehr wahrscheinlich

[1]) Vgl. Band I, Vorlesung XXIII.

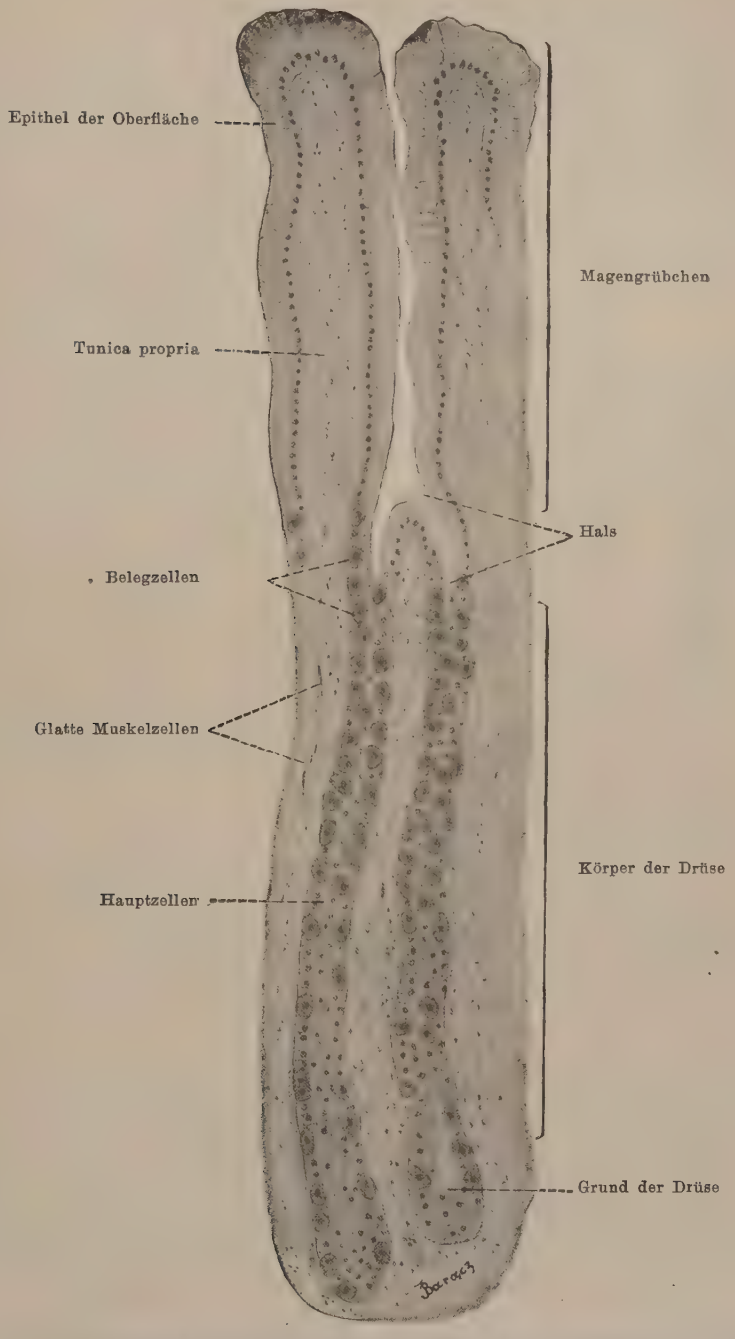
beruht der Übergang von Kaseinogen in Kasein auf einer Hydrolyse. Es entsteht eine Abbaustufe, die eine schwer lösliche Kalkverbindung bildet. Es erfolgt dann die Überführung des geronnenen Eiweißes bzw. der entstandenen Abbaustufe in Pepton. Der Umstand, daß das flüssige Nahrungsmittel Milch vorübergehend im Magen zum Teil in den festen Zustand übergeführt wird, ist außerordentlich interessant. Es wird dadurch verhütet, daß die Milch den Magen in ihrer Gesamtheit rasch verläßt, was eine Eiweiß- und Fettverdauung durch die Fermente des Magensaftes so gut wie unmöglich machen würde. Während das Pepsin und gewiß auch das Labferment bei Anwesenheit von Eiweiß im Mageninhalt stets in Wirksamkeit treten und aus diesem Peptone hervorgehen lassen, dürfte die Lipase nicht immer zur Wirkung gelangen. Es liegt dies daran, daß nur emulgierte Fette in praktisch in Frage kommender Menge hydrolysiert werden. Nun kommen Fettemulsionen im allgemeinen bei saurer Reaktion nicht zustande. Eine Sonderstellung nehmen die Milchfette ein. Sie werden auch bei saurer Reaktion des Mediums in feinste Emulsion übergeführt. In diesem Zusammenhang gewinnt die Beobachtung großes Interesse, wonach bei der Milchgerinnung auch das Fett mit niedergerissen und so im Magen zurückgehalten wird. Ohne Zweifel spielt die Lipase des Magensaftes nur während der Säuglingsperiode, d. h. in jener Lebenszeit eine bedeutsame Rolle, in der die Milch die ausschließliche Nahrung darstellt. Auch dann, wenn dieses Nahrungsmittel späterhin zur Aufnahme kommt, wird das Fett spaltende Ferment des Magensaftes eine Rolle spielen. Im übrigen kommt ihm jedoch wohl bei andersartiger Nahrung kaum eine große Bedeutung zu[1]).

Uns interessiert hier in erster Linie die Frage, woher die Salzsäure des Magensaftes stammt? Gibt es besondere Drüsenzellarten, die sie hervorbringen? Die morphologische Betrachtung der Magendrüsen beim Menschen und auch bei vielen Tierarten läßt erkennen, daß die Magenschleimhaut mit ihren in sie eingelagerten Drüsen nicht als funktionell einheitlich betrachtet werden kann. Die der Kardia unmittelbar benachbarte Schleimhaut zeigt in einem schmalen Bezirk Drüsen mit eigenartigen Drüsenzellen. Es folgt dann die die Pars digestoria auskleidende Schleimhaut mit Drüsen, die zwei bis drei verschiedenartige Zellen aufweisen (Abb. 24). Wir stoßen auf Zellen, die nach ihrem ganzen Verhalten den Eiweißdrüsenzellen nahe stehen. Sie sind Hauptzellen genannt worden. Außerdem finden sich, diesen Zellarten aufgelagert, von einem feinen Netz von Sekretkapillaren[2]) umsponnene Zellen (Abb. 25). Sie werden als Belegzellen bezeichnet. Gegen die Pylorusgegend (Canalis egestorius) treffen wir in einer Art von Übergangszone auf Drüsen, die Belegzellen und daneben eine besondere Zellart (Neben- oder Zwischenzellen genannt) aufweisen[3]), die auch, in allerdings geringerer Anzahl, in den eben geschilderten Fundusdrüsen anzutreffen sind. Dann folgen die eigentlichen Pylorusdrüsen mit ihren besonderen Zellen. Interessanter Weise findet

---

[1]) Vgl. zu diesen ganzen Problemen: Dieses Lehrbuch Bd. I, Vorlesung XIV. Dort findet sich auch der Literaturnachweis. — [2]) *Golgi:* Archiv. ital. de biolog. **19**. 448 (1893). — *Langendorff* u. *Laserstein: Pflügers* Archiv. **55**. 578 (1894). — *E. Müller:* Archiv f. mikrosk. Anat. **45**. 463 (1895). — *K. W. Zimmermann:* Archiv. f. mikrosk. Anat. **52**. 552 (1898). — [3]) Vgl. *L. Aschoff: Pflügers* Archiv. **201**. 67 (1923). — *Kokubo: Orth*-Festschrift 435. Hirschwald, Berlin 1903.

Abb. 24.



Aus einem senkrechten Schnitt durch die Magenschleimhaut der Fundusgegend des Menschen. Aus Lehrbuch der Histologie von *L. Szymonowicz* und *R. Krause*. Curt Kabitzsch, Leipzig 1924.

man sowohl bei den in der Nähe der Kardia, als auch in der Gegend des Pylorus gelegenen Drüsen vereinzelt Belegzellen [1]).

Die meisten Forscher sind der Ansicht, daß die Belegzellen die Salzsäure bilden. Den übrigen Zellarten, insbesondere den Hauptzellen, soll die Bildung der Fermente zukommen [2]). Es gibt jedoch keine Beobachtungen, die unwiderleglich beweisen, daß die erwähnten Funktionen den erwähnten Zellarten auch wirklich eignen. Es besteht nur eine große Wahrscheinlichkeit, daß dem so ist [3]). Es spricht allerdings viel dafür, daß die Hauptzellen die Fermente liefern. So konnte mit Bestimmtheit gezeigt werden, daß die Pylorusdrüsen Pepsin-, Labferment- (Chymosin-) und Lipase-Vorstufe abgeben, während Salzsäure fehlt [4]). Die histologische Untersuchung der Beleg- und Hauptzellen im Ruhestadium und während der Tätigkeit hat ergeben, daß beide Zellarten sich ganz verschieden verhalten. Die letzteren sind im Ruhezustand mit dicht gelagerten Sekretgranula erfüllt [5]). Sobald Sekretion eintritt, so verschwinden diese, und zwar zuerst in den dem Lumen benachbarten Zellen. Die Drüsenzellen werden im Verlaufe der Sekretion immer kleiner, so daß schließlich der ganze Drüsenschlauch ganz schmal aussieht. Bei den Belegzellen dagegen beobachtet man während der Tätigkeit weder eine Abnahme der Granula, die im Ruhezustand der Drüse sehr fein sind, noch eine Veränderung des Volumens der Zellen [6]).

Abb. 25.

Aus der Fundusdrüse. In das Drüsenlumen münden Korbkapillaren. Sie umfassen die Belagzellen. Etwa 600-mal vergrößert.

Entnommen *L. Szymonovicz* und *R. Krause:* Lehrbuch der Histologie. 5. Aufl. Curt Kabitzsch, Leipzig 1924.

Die Zellen der Magendrüsen entnehmen das Material zur Bildung der spezifischen Sekretbestandteile dem Blute. Außer der Salzsäure und den genannten Fermenten können wir vielleicht noch die im Magensaft aufgefundene Rhodanwasserstoffsäure als spezifischen Anteil ansprechen. Ganz sicher ist es jedoch nicht, daß die Magendrüsenzellen diese Verbindung bilden. Im übrigen enthält der Magensaft neben Wasser nur ganz wenig feste Bestandteile (0·3—0·4% Trockenrückstand). Festgestellt sind: Na Cl, KCl, NH_4 Cl, Phosphate und Sulfate [7]). Das spezifische Gewicht des Magensaftes beträgt 1·002—1·008 [8]). Im Durchschnitt werden beim Menschen innerhalb von 24 Stunden etwa 1000—1500 cm^3 Sekret von den Magendrüsen abgesondert. Diese Zahl soll nur einen Begriff von der ungefähren Größe der Leistung der Magendrüsen geben. Wir werden gleich

---

[1]) Vgl. zur Verteilung der einzelnen Drüsenarten in der Magenschleimhaut u. a. *G. Miyagawa:* J. of anat. **55**. 56 (1920). — *Karl Paschkis* u. *V. Orator:* Z. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **67**. 494 (1923). — *H. E. Radasch:* Internat. j. of gastroenterol. **1**. 24 (1921). — [2]) Vgl. *W. Ebstein* u. *P. Grützner: Pflügers* Archiv. **6**. 1 (1872). — [3]) Neuerdings wird die Salzsäureabgabe eigenartigen eosinophilen Zellen zugeschrieben. Vgl. *P. G. Unna* u. *E. T. Wissig: Virchows* Arch. f. path. Anat. **231**. 519 (1921). — [4]) Vgl. hierzu *T. Maki:* Tohoku J. of experim. med. **2**. (1921). — [5]) *Langley* u. *Sewall:* J. of physiol. **2**. 281 (1879). — *Greenwood:* Ebenda. **5**. 195 (1884). — *Bensley:* Quart. J. of microsc. sc. **41**. 361 (1899). — *A. Noll* u. *Sokoloff:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 166 (1902). — [6]) *R. Heidenhain:* Archiv f. mikrosk. Anat. **6**. 368 (1870). — *Langley* u. *Sewall:* l. c. — *A. Noll* u. *Sokolow:* l. c. — *C. Schwarz: Pflügers* Archiv. **202**. 478 (1924). — [7]) Vgl. eine genaue Analyse bei *R. Rosemann: Pflügers* Archiv. **118**. 467 (1907); **166**. 609 (1917); **169**. 188 (1917). — [8]) Vgl. *R. Rosemann: Pflügers* Archiv. **118**. 467 (1907).

erfahren, daß die Abgabe des Magensaftes vor allem in quantitativer Beziehung von bestimmten Bedingungen abhängig ist. Vergleicht man mit der Leistung der Magendrüsen die der Speicheldrüsen, dann ergeben sich insbesondere bei den Pflanzenfressern zum Teil große Unterschiede. So geben z. B. Pferde, Rinder eine mehrfach größere Menge Speichel als Magensaft ab[1]). Dazu ist zu bemerken, daß beständig ein Kreislauf des Flüssigkeitsstromes stattfindet, indem verschluckter Speichel zum Teil schon im Magen (und bei den Wiederkäuern in großem Ausmaße in den Vormägen — insbesondere im Netz- und Blättermagen) zur Resorption kommt. Auch von der Darmschleimhaut werden ständig durch Drüsenzellen abgegebene Wassermengen mit gelösten Stoffen zusammen aufgenommen und der Blutbahn übergeben. Dieser entnehmen dann die Drüsenzellen erneut die zur Sekretbildung notwendigen Stoffe.

Dem Salzsäuregehalt des Magensaftes entspricht nicht derjenige des Chymus, und zwar deshalb nicht, weil stets eine je nach der Zusammensetzung der Nahrung und insbesondere je nach ihrem Gehalt an Eiweiß und deren Art wechselnde Menge von Salzsäure gebunden wird. Gewöhnlich findet man einen Gehalt von etwa 0·1—0·2% an freier Salzsäure. Der Rest ist an Eiweiß gebunden. Die Salzsäure hat, wie schon mehrfach betont, mannigfaltige Aufgaben zu erfüllen. Sie wirkt antibakteriell, d. h. sie verhindert die Entwicklung vieler Mikroorganismen. Sie aktiviert ferner die von den Hauptzellen der Magendrüsen im inaktiven Zustand abgegebenen Fermente: Pepsinzymogen und Labfermentvorstufe. Sehr bedeutungsvoll ist ihre Wirkung auf den Quellungsgrad der im kolloiden Zustand in den Magen gelangenden Nahrungsstoffe. Ganz wesentlich äußert sich diese Wirkung bei den Proteinen. Ihr Abbau durch die Magenproteasen wird dadurch entscheidend beeinflußt. Es sei auch hier kurz des Umstandes gedacht, daß bestimmte Proteinoide, wie Leim, elastische Fasern, Bindegewebe, unter der Wirkung der Salzsäure in einen Zustand kommen, in dem Pepsin einen weitgehenden Abbau herbeiführen kann, während dieselben Eiweißarten unter den für die Proteasen der Pankreasdrüse und der Darmdrüsen erforderlichen Bedingungen dem Abbau mehr oder weniger widerstehen. Vielleicht kommt bei der Salzsäurewirkung zugleich die Lösung gewisser Verbindungen im „Eiweißmolekül" in Betracht, die vielleicht dem Alkali der in den Darm sich ergießenden Sekrete nicht so leicht zugänglich sind.

Andere Säuren trifft man unter normalen Verhältnissen im Mageninhalt des Menschen nicht oder doch nur in sehr geringen Mengen an. Namentlich bei manchen Pflanzenfressern findet man jedoch Milchsäure als regelmäßigen Bestandteil des Magenchymus. Sie stammt von Gärungsvorgängen her. Beim Menschen wird ein Befund von Milchsäure stets den Verdacht einer Störung in der Sekretion von Salzsäure wecken, weil sie bei genügender Konzentration das Auftreten von Gärungsvorgängen verhindert. In den oben erwähnten Fällen, bei denen Milchsäure regelmäßig zu finden ist, findet ihre Bildung vor dem Eintreten der Speise in den Magen statt. Vor allen Dingen bieten der Kropf und die Vormägen ausgezeichnete Bedingungen für die Tätigkeit der Gärungs-

[1]) In 24 Stunden geben Pferde 50, die großen Wiederkäuer bis 60 *l* Speichel ab [vgl. *Arthur Scheunert* und *G. Illing:* Zbl. f. Physiol. **19**. Nr. 23 (1906)].

erreger. Kleine Mengen von Milchsäure können auch mit der Nahrung — so z. B. mit dem Fleisch — eingeführt werden.

Wie entsteht nun die Salzsäure? Als Quelle für sie kommen Chloride und insbesondere Kochsalz in Betracht, die im Blutplasma enthalten sind. Es vollzieht sich unter normalen Verhältnissen ein Kreislauf, indem die im Magensaft enthaltene Salzsäure zum Teil schon in der Pylorusgegend, in der Hauptsache jedoch im Darmkanal vom Alkali der dort abgegebenen Sekrete neutralisiert wird. Es stehen dann den Salzsäure bildenden Drüsenzellen erneut Chloride zur Verfügung. Verhindert man das Zustandekommen dieses Kreislaufes, indem man den Magensaft aus einer Fistel nach außen abfließen läßt, dann hört die Abscheidung des Magensaftes allmählich auf[1]). Während seiner Abgabe wird das Blut deutlich alkalischer[2]). Eine weitere Folge ist, daß der Harn während der Magensaftsekretion weniger sauer bzw. mehr basisch reagiert. Wir erkennen hierin eine bedeutsame Funktion der Nieren, die unter anderem dafür sorgen, daß die Reaktion des Blutes innerhalb enger Grenzen konstant bleibt.

Bestimmte Drüsenzellen haben somit die Fähigkeit aus einer fast neutralen Umgebung eine starke Säure abzuscheiden. Es ist dies kein vereinzelter Fall. In der Tierreihe treffen wir verschiedentlich auf die Abscheidung von Mineralsäuren (Salzsäure, Schwefelsäure). Manche Nacktschnecken scheiden aus Drüsen ihrer Oberfläche solche ab. Besonderes Aufsehen hat seiner Zeit die Beobachtung der Abscheidung von etwa 0·8—1%iger Schwefelsäure durch im Schlunde gelegene Drüsen bei der Schneckenart Dolium galea[3]) erregt. In allen diesen Fällen ergibt sich das gleiche Problem: Was liegt der Bildung der Säure für ein Vorgang zugrunde? Es ist bis jetzt nicht geglückt, ihn aufzuklären. Man könnte an die Möglichkeit einer spezifischen Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten bestimmter Drüsenzellen für Cl- und H-Ionen denken. Ferner ist es denkbar, daß ein spezifisches Adsorptions- bzw. Bindungsvermögen für Cl- und H-Ionen in bestimmten Zellen vorliegt. In erster Linie ist in dieser Richtung an bestimmte Proteine zu denken. Bei der in Gang kommenden Sekretion entstehen vielleicht Bedingungen, unter denen die erwähnten Ionen frei gegeben werden. Einstweilen ist es müßig, weiteren Möglichkeiten nachzugehen, weil zur Zeit keine experimentell begründeten Beobachtungen vorliegen, die wegleitend für eine bestimmte Ansicht sein könnten.

Wir wenden uns nun der Frage nach der Tätigkeit der Magendrüsen zu, und zwar wollen wir entsprechend der verschiedenen Bedeutung diejenigen des Canalis digestorius (Fundusteil) und des Canalis egestorius (Pylorusteil) getrennt betrachten, soweit Besonderheiten vorhanden sind. Für alle Drüsen des Magens — soweit es sich um solche mit Zellarten handelt, die spezifische Produkte, wie Fermente und Salzsäure hervorbringen — gilt, daß eine

---

[1]) *R. Rosemann: Pflüger*s Archiv. **142**. 208 (1911). — [2]) Wir werden später die Bedeutung dieses Umstandes für die Atmung zu besprechen haben. Vgl. die Literatur hierzu bei *J. Halló* und *St. Weiss:* Klin. Wschr. **3**. 343 (1924). — [3]) *Troschel: Poggendorff*s Ann. **93**. 614 (1854); J. f. prakt. Chemie. **63**. 170 (1854). — *S. de Luca* und *P. Panceri:* C. r. de l'Acad. des sc. **65**. 577, 712 (1867). — *Maly:* Sitzungsberichte der Wiener Akad. der Wissensch., Math.-naturw. Kl. Wien. **81**. 376 (1880). — Vgl. auch *Léon Frédéricq:* Bull. de l'acad. royal. de Belg. **46**. 2. Reihe. Nr. 11 (1878). — *Fr. N. Schulz:* Archiv f. allg. Physiol. **5**. 206 (1905).

Sekretabgabe nur dann erfolgt, wenn ein Reiz auf sie übertragen wird. Es gibt somit Perioden der Ruhe und der Tätigkeit, genau so, wie es auch bei den Speicheldrüsen der Fall ist. Diese fundamental wichtige Tatsache ermöglichte ein genaues Studium des folgenden Problemes: Auf welche Art und Weise kommt die Magensaftabsonderung in Gang? Wir wollen der Einfachheit halber von Magensaft sprechen, wenn das gesamte von allen Magendrüsen abgegebene Sekret gemeint ist. Fundussaft soll die Bezeichnung für das Sekret der im Fundusteil des Magens befindlichen Drüsen sein. Unter Pylorussaft sei das Sekret zusammengefaßt, das die Drüsen des Canalis egestorius (Pylorusgegend) abgeben.

Beginnen wir mit der Betrachtung der Abgabe des Fundussaftes. Die oben gestellte Frage ließ sich bei diesem an Hand verschiedenartig operierter Tiere eindeutig beantworten. Von besonderem Werte sind die Feststellungen an Tieren mit kleinem Magen (vgl. S. 56) und an solchen mit durchschnittenem Ösophagus (Scheinfütterung [vgl. S. 58]). In beiden Fällen ließ sich verfolgen, ob es auch ohne Hineingelangen von Speichel und Speise in den Magen bzw. in den isolierten Magenteil (kleiner Magen) zur Sekretion von Fundussaft kommt. Das ist nun in der Tat der Fall.

Es seien hier jene Beobachtungen an die Spitze der ganzen Darlegungen über die Fundussaftabsonderung gestellt, die wir am Schlusse der letzten Vorlesung bei der Besprechung der Speichelsekretion erwähnt haben. Wir berichteten, daß der bloße Anblick, ferner der Geruch einer Speise und schließlich auch die Auslösung einer Geschmacksempfindung Speicheldrüsenzellen zur Sekretion anregen, ja schließlich genügt auch ein Vorstellungskomplex, der in irgend einem Zusammenhange mit einer gemachten Erfahrung steht, die eine Beziehung zur Nahrungsaufnahme hat, um das Fließen von Speichel zu bewirken. Es sind Reflexe — unbedingte und bedingte —, die die Speicheldrüsenzellen aus dem Stadium der Ruhe in dasjenige der äußeren Tätigkeit überführen. Genau dieselben Beobachtungen sind bei den Fundusdrüsenzellen gemacht worden. Von zahlreichen Perzeptionsstellen aus: Mundhöhlen-, Rachenschleimhaut, Geschmacks- und Geruchssinneszellen, Neuroepithel der Retina (Sehorgan), Perzeptionsstellen für Schallwellen (Gehörorgan), kann die Tätigkeit der gesamten Fundusdrüsen angeregt werden[1]). Es setzt das voraus, daß eine oder mehrere zentrifugale Bahnen vorhanden sind, die die Erregung den Drüsenzellen zutragen. Der direkte Versuch hat gezeigt, daß der N. vagus der sekretorische Nerv der Fundusdrüsen ist[2]). Ob daneben auch dem N. sympathicus eine Bedeutung in gleicher Richtung zukommt, ist noch umstritten. Was nun den N. vagus anbetrifft, so konnte der Beweis, daß er den zentrifugalen Ast des für die reflektorische Anregung der Fundussaftsekretion in Betracht kommenden Reflexbogens darstellt, in folgender Weise erbracht

---

[1]) Vgl. *F. Bidder* u. *C. Schmidt:* Die Verdauungssäfte u. der Stoffwechsel. 1852. — *Ch. Richet:* J. de l'anat. et de la physiol. 170 (1878). — *M. Schiff:* Leçons sur la physiol. de la digestion. 2. 1867. — *H. Braun: Eckhardts* Beitr. 7. 27 (1876.) — *F. Umber:* Berliner klin. Woch. Nr. 3. (1905). — *A. P. Sokolow:* Förhdl. vid. Nordiske Naturforskaremötet in Helsingfors 32. 1902. — [2]) *J. P. Pawlow* u. *E. O. Schumow-Simanowski:* Wratsch. Nr. 41 (1890); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 53 (1895).

werden[1]). Durchschneidet man ihn, d. h. wird der Magen dem Einfluß des N. vagus entzogen, dann kommt es nicht mehr zur Auslösung der Fundussaftabsonderung von der Schleimhaut der Mundhöhle, des Rachens usw. aus. Reizt man das mit dem Magen in Verbindung gebliebene Nervenstück elektrisch, dann erfolgt Abgabe von Magensaft.

Nun lassen sich auch für die Fundusdrüsen bedingte Reflexe hervorrufen. Es sei hierzu die folgende Beobachtung angeführt[2]). Ein dreieinhalb Jahre alter Knabe, der an einer stark verengten, praktisch undurchgängigen Speiseröhre litt, und dem man, um ihn ernähren zu können, eine Magenfistel angelegt hatte, erhielt Fleisch zu essen. Er kaute und verschluckte es. Der Bissen blieb in der Speiseröhre stecken und wurde entfernt. Während der Fleischaufnahme ertönte der Klang einer Trompete. Der Versuch wurde vierzigmal in der gleichen Weise durchgeführt. Es genügte nunmehr das Ertönen des Klanges, um die Fundussaftsekretion in Gang zu bringen. Interessante Versuche[3]) der gleichen Art sind an jungen Hunden durchgeführt worden. Sie erhielten Milch unter gleichzeitiger Erregung eines Sinneseindruckes, wie Ertönen einer Glocke, Einwirkenlassen von Kampfer auf das Riechorgan. Schließlich genügte der Sinneseindruck, ohne daß Milch verabreicht wurde, um die Magensaftabsonderung in Gang zu bringen. Auch hier läßt sich prüfen, wie lange Zeit der bedingte Reflex anhält. Ferner kann festgestellt werden, wie rasch er wieder erscheint, d. h. wie oft neben der Einwirkung auf ein Sinnesorgan die Nahrungsaufnahme erfolgen muß, bis der ganze Vorstellungskomplex so gefestigt ist, um zwangsläufig auch ohne diese zum Erfolg zu führen.

Von größter Bedeutung ist der Umstand, daß sowohl die unbedingten als die bedingten Reflexe gehemmt werden können. In erster Linie erwiesen sich Ärger und Zorn als sehr wirksam. Zeigt man z. B. einem Hunde, dessen Fundussaftsekretion in gutem Gange ist, eine Katze, dann wird — vorausgesetzt, daß er in Zorn gerät — die Absonderung des Fundussaftes fast augenblicklich versiegen[4]). Erst nach längerer Zeit kommt sie wieder in Gang. Ganz entsprechende Beobachtungen konnten an Menschen gemacht werden, die Magenfisteln besaßen. Mit diesen experimentellen Feststellungen an Hand eindeutiger Versuche stimmen sehr gut Erfahrungen aus dem täglichen Leben überein. Verdruß und Ärger stören die Verdauung! Diese Beobachtung auferlegt uns die Pflicht, im Interesse einer guten Ausnützung der Nahrung niemals weder während einer Mahlzeit noch während der nächsten sechs bis acht Stunden Ärger und Zorn aufkommen zu lassen! Auch Schmerz vermag hemmend auf die Sekretion des Fundussaftes zu wirken.

Mit den letzteren Feststellungen sind wir zu einem sehr wichtigen Probleme der Beeinflussung der Fundusdrüsentätigkeit gekommen, nämlich durch Vorgänge in unserem Organismus, die wir zur Zeit nach keiner Richtung hin klar definieren oder gar lokalisieren können. Jedermann

---

[1]) *W. G. Uschakow:* In.-Diss. St. Petersburg 1896. — [2]) *Bogen: Pflügers* Arch. **117**. 150 (1907). — [3]) *Zitowitsch:* In.-Diss. St. Petersburg 1911. — Vgl. auch *O. Cohnheim* u. *F. Soetbeer:* Z. f. physiol. Chemie. **37**. 467 (1902). — [4]) Vgl. hierzu u. a. *A. F. Hornborg:* Skand. Arch. f. Physiol. **15**. 209 (1904). — *Adolf Bickel:* Deutsche med. Wsch. **31**. 1829 (1905). — *F. Umber:* Berliner klin. Wsch. Nr. 3. (1905). — *P. Sommenfeld:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 455 (1905). —*H. Bogen: Pflügers* Arch. **117**. 150 (1907). — *Kaznelson:* Ebd. **118**. 327 (1907).

kennt aus Erfahrung den großen Einfluß jenes Komplexes von Vorgängen, der Appetit genannt worden ist, auf die Verdauung. Versuche an Menschen mit Magenfisteln und vor allem zahlreiche Tierversuche haben eindeutig ergeben, daß die Abgabe des Fundussaftes von der Lust, Nahrung aufzunehmen, sehr stark abhängig ist. Je gieriger z. B. ein Hund nach Fleisch ist, um so reichlicher fließt der Fundussaft. Fehlt die Lust der Nahrungsaufnahme, dann kommt das sehr deutlich im Verhalten der Fundusdrüsen zum Ausdruck. Man hat direkt von Appetitsaft gesprochen und versteht darunter den unter dem Impuls der Lust, eine bestimmte Speise aufzunehmen, abgesonderten Fundussaft.

Die erwähnte Abhängigkeit der Abgabe des Fundussaftes von psychischen Momenten ist von der größten praktischen Bedeutung. Wir müssen die Sekretion der Verdauungsäfte stets unter dem Gesichtspunkt der entscheidenden Bedeutung ihrer Funktion für die Anpassung der zum größten Teil vollkommen körperfremden Nahrung an die Erfordernisse des einzelnen Organismus betrachten. Ohne Verdauung keine Ernährung! Jede Störung in der Zerlegung der zusammengesetzten, organischen Nahrungsstoffe muß sich mit der Zeit im Gesamtzustand des Organismus auswirken. Es ist deshalb von größter Bedeutung, daß alles getan wird, um bei der Nahrungsaufnahme ein Milieu zu schaffen, das die für einen geordneten Ablauf der Sekretion der gesamten Verdauungssäfte und damit der Verdauung geeigneten Bedingungen schafft. Dazu gehört namentlich für denjenigen Arbeiter, der wenig Muskelarbeit ausführt, eine ganze Reihe von Momenten, wie Schmückung der Tafel, schmackhafte Zubereitung der Speisen (angenehme Geruchs- und Geschmacksempfindungen) usw. Es kann vor allem die Erregung von Ekel, angefangen von der Unlust, eine nicht in sauberem Zustand dargebotene Speise aufzunehmen, bis zur völligen Abneigung gegen eine solche, die Abgabe der Verdauungssäfte einschränken bis ganz verhindern. Im Hungerzustand werden ohne weiteres viele Hemmungen beseitigt. Es wird eine Speise mit Lust aufgenommen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen verschmäht würde. Der „Muskelarbeiter" ist in dieser Hinsicht viel besser dran, als der „Kopfarbeiter". Beim ersteren entsteht Hungergefühl, beim letzteren werden die Mahlzeiten in bestimmten Zeitintervallen aufgenommen, ohne daß das Hungergefühl die Aufnahme der Mahlzeiten regulieren würde. Die Kochkunst hat sich diesen besonderen Verhältnissen angepaßt und für das Auge, den Geruch- und Geschmacksinn Reize geschaffen, die an Stelle des Hungergefühls den Appetit anstacheln. In diesem Zusammenhang sei noch des Umstandes gedacht, daß uns eine Speise, die uns für einige Zeit angenehm ist, leicht „über" wird, wenn sie immer wieder in der gleicher Form dargeboten wird. Es entsteht der Zustand des sog. „Abgegessenseins". Der Appetit läßt nach und schließlich entsteht Widerwillen gegen die betreffende Nahrung. Es zeigt sich, daß die Verdauungsdrüsen ihre Funktion mehr und mehr einschränken, und schließlich versagen sie ganz. Es gelangt keine Erregung zu ihnen. Es fehlt jeder Anreiz. Die Nahrungsaufnahme geht rasch zurück und schließlich unterbleibt sie ganz. Derartige Feststellungen sind an Menschen und Tieren in großer Zahl gemacht worden. Sehr schön lassen sie sich an Tauben erheben, denen man ausschließlich geschliffenen Reis als Nahrung reicht[1]).

[1]) Vgl. Band II, S. Vorlesung XXII.

Wir kennen vom Reflexbogen, der in Beziehung zur Sekretion der Fundusdrüsen steht sowohl die Perzeptionsorgane als auch die zentripetalen und zentrifugalen Bahnen, jedoch nicht genau die Lage der großen Umschaltestation, d. h. das Zentrum oder die Zentren. Genau ebenso, wie es in der Medulla oblongata ein Reflexzentrum für die Speichelsekretion gibt, dem nicht nur von der Peripherie Erregungen zugetragen werden, sondern auch von Assoziationszentren und andern Zentren der Großhirnrinde und sicher auch anderer Teile des Gehirns, muß es Zentren geben, die in Beziehung zur Fundussaftabgabe stehen. Auch sie müssen in die Bahnen des Reflexbogens eingeschaltet sein und zugleich Verbindungen zu höher gelegenen Hirnzentren besitzen. Eine genaue Lokalisation des Magendrüsenzentrums war bis jetzt nicht möglich. Es dürfte auch in der Medulla oblongata liegen[1]).

Von sehr großer Bedeutung ist der Umstand, daß der durch unbedingte oder bedingte Reflexe und auch durch die Lust (Appetit), eine Nahrung aufzunehmen, veranlaßte Fundussaft, wobei stets der N. vagus die Erregung auf die Drüsenzellen überträgt, eine hohe Verdauungskraft aufweist. Das Sekret der Fundusdrüsen ist reich an Fermenten. Eine Besonderheit in der Übertragung der Erregung durch die sekretorischen Vagusfasern stellt die auffallend lange Zeit dar, die vom Moment des Reizes bis zum Erfolg vergeht. Man spricht von einem langen Latenzstadium. Die Fundussaftabgabe kommt nach Erzeugung der Lust zu essen oder nach Aufnahme von Nahrung in die Mundhöhle etwa 5—6 Minuten nach erfolgter Reizsetzung in Gang[2]). Der Umstand, daß die auf der Vagusbahn übertragene Erregung leicht gehemmt werden kann, hat zu der Annahme geführt, daß in ihm auch sekretionshemmende Fasern verlaufen[3]).

Nachdem wir kennen gelernt haben, daß von zahlreichen Perzeptionsstellen aus, auf dem Wege von Nervenbahnen die Fundusdrüsenzellen zur Tätigkeit angeregt werden können, und daß ferner auch ohne eine von außen hervorgerufene Erregung Vorstellungskomplexe auf jenes Zentrum einwirken können, von dem aus sekretorische Fasern zu den genannten Zellen verlaufen, interessiert es uns, zu erfahren, ob die Abgabe des Fundussaftes nicht auch durch von der Magenschleimhaut perzipierte Reize in Gang kommen kann. Durch zahlreiche Versuche steht fest, daß mechanische Reize wirkungslos sind[4]), nur die Schleimabsonderung kommt in Gang. Zwar hat ohne Zweifel die Konsistenz der

[1]) Vgl. hierzu *Zeljony:* Verhandl. der Gesellsch. russ. Ärzte zu St. Petersburg. 50. 147 (1911/12). — *A. W. Gerwer:* Rundschau f. Psychiatrie, Neurol. u. experim. Physiol. 191, 275 (1900). — *J. P. Pawlow:* Verhandl. der Gesellsch. russ. Ärzte zu St. Petersburg. 148 (1907/08); (1910/11). — Vgl. auch zu diesen Problemen *W. Sternberg:* Z. f. Sinnesphysiol. **43**. 224 (1909); **43**. 315 (1909); **44**. 524 (1910); **45**. 71, 433 (1911). — *R. Turro:* Ebenda. **44**. 330 (1910); **45**. 217, 327 (1911). — [2]) Die Zeit, die vergeht, bis auf einen Reiz Sekretabgabe erfolgt, ist bei optischen und akustischen Reizen, denen „appetitbetonte" Vorstellungen folgen, kürzer, als wenn der Kauakt das auflösende Moment darstellt. Vgl. hierzu *H. Schrottenbach:* Z. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **69**. 254 (1921). — [3]) Vgl. hierzu insbesondere *L. A. Orbeli:* Archiv. d. scienc. biol. **12**. Nr. 1 (1906). — [4]) *J. P. Pawlow:* Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Vorlesungen. Bergmann. Wiesbaden 1898. — *Zeljony:* Archiv d. sciences biol. **17**. Nr. 5 (1912). — *Schüle:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **71**. 121 (1901). — *N. Blondlot:* Traité analytique de la digestion. Paris 1843.

Nahrung einen Einfluß auf die Quantität der Sekretion[1]), es handelt sich jedoch dabei offenbar um eine Kombination verschiedenartiger Reize. Sicher festgestellt ist, daß chemische Reize eine bedeutsame Rolle spielen. Von welcher Stelle der Magenschleimhaut aus sie ihre Wirkung entfalten, werden wir bald vernehmen. Die Versuchsanordnung war eine gegebene. Unter Ausschluß der eben besprochenen Reflexe (bedingte und unbedingte) mußten bestimmte Nahrungsarten in den Magen eingeführt werden. Es wurde dann die Abgabe des Fundussaftes studiert. In der gleichen Weise ließ sich der Einfluß einer Reihe von Nahrungsstoffen und auch bestimmter anderer Stoffe studieren.

Bei dieser Gelegenheit ließ sich sehr schön zeigen, welch bedeutungsvoller Unterschied in der abgesonderten Saftmenge vorhanden ist, je nachdem man einem Magenfisteltier eine bestimmte Nahrung zu fressen gibt oder aber sie, ohne daß dieses davon etwas weiß, in den Magen direkt einführt. Ja, auch dann ergibt sich ein großer Unterschied, wenn man die Nahrung, z. B. Fleisch, vor der direkten Einführung in den Magen dem Tiere zeigt, oder es an ihr riechen läßt. Neben der Bestimmung der Menge des abgegebenen Sekretes kann zugleich festgestellt werden, wie weit nach einiger Zeit die Verdauung fortgeschritten ist. Stets ergab sich, daß dann, wenn die oben geschilderten unbedingten oder bedingten Reflexe oder beide Arten von Reflexen zusammen mitwirken, die Absonderung des Fundussaftes ganz beträchtlich größer ist, auch schreitet die Verdauung dementsprechend rascher voran. Es seien die Ergebnisse eines solchen Versuches angeführt[2]):

Absonderung des Magensaftes aus dem isolierten kleinen Magen eines Hundes bei Hineinlegen von 130 *g* Fleisch in den großen Magen (A), im Vergleich zur Saftabgabe nach Verfütterung von 100 *g* Fleisch (B).

A				B		
Stunde	Saftmenge in cm^3	Azidität in % HCl	Verdauungskraft in *mm* verdautem Eiweiß[3])	Saftmenge in cm^3	Azidität in % HCl	Verdauungskraft in *mm* verdautem Eiweiß[3])
1	2·5	0·339	3·75	10·5	0·538	4·69
2	6·1	0·482	1·75	8·6	0·560	3·46
3	2·3	0·459	3·13	4·8	0·547	4·87
4	1·7	—	3·88	2·4	—	5·27
5	1·3	0·365	3·75	0·8	—	5·68
6	1·0				—	

Ein Blick auf die mitgeteilten Werte zeigt, wie außerordentlich viel mehr Saft zur Ausscheidung kommt, wenn die oben erwähnten Re-

[1]) Vgl. *J. M. Gordejew:* Diss. St. Petersburg 1906. — *Krshyschkowsky:* Diss. St. Peterburg 1906. — [2]) *Lobassow:* In.-Diss St. Petersburg 1896. — *Chishin:* In.-Diss. St. Petersburg 1894. — *E. S. London* u. *J. D. Pewsner:* Z. f. physiol. Chemie. **56**. 384 (1908). — [3]) Vgl. hierzu S. 94.

flexe mitwirken. Auch die Verdauungskraft des Saftes ist in diesem Falle ganz bedeutend größer.

Der angeführte Versuch zeigt zugleich, daß auch dann, wenn Nahrung in den Magen eingeführt wird, ohne daß Vorstellungskomplexe, bedingte und unbedingte Reflexe mitwirken können, die Tätigkeit der Fundusdrüsen in Gang kommt. Es besteht jedoch ein großer Unterschied in der Zeit, die vergeht, bis die Sekretion stattfindet. Wird die Nahrung gezeigt, oder frißt das Tier sie, dann vergeht eine Latenzzeit von etwa 6 bzw. 8 Minuten (auf das Fressen kommen 1—2 Minuten), während bei direkter Einführung in den Magen 19—30 Minuten bis zum Erscheinen des Sekretes vergehen.

Diese Beobachtungen zeigen, daß man in jedem Einzelfall unterscheiden muß, ob die Nahrung dem Magen mit oder ohne Wissen des Tieres übergeben worden ist. Im letzteren Falle haben wir für die Analyse des Einflusses bestimmter Nahrungsmittel und -stoffe auf die Sekretabgabe übersichtlichere Verhältnisse. Als wesentliches Ergebnis derartiger Versuche ist zu verzeichnen, daß von der Fundusschleimhaut aus chemische Reize unwirksam sind, dagegen wird bei der Einwirkung bestimmter Stoffe auf diejenige der Pylorusgegend Sekretion der Fundusdrüsen bewirkt[1]. Als wirksam erwiesen sich: Wasser, Nahrungsmittel, wie Fleisch, Brot, Milch, Pflanzennahrung usw.[2]) Es galt nun festzustellen, ob die erwähnten Nahrungsmittel an und für sich reizend wirken oder aber aus ihnen hervorgehende Produkte. Es ist ohne Zweifel das letztere der Fall. Als ganz besonders hervorragend wirksam erwiesen sich Extraktivstoffe des Fleisches (Fleischextrakt), ferner Abbaustufen aus Eiweiß tierischer und pflanzlicher Herkunft. Safttreibend wirken auch Kochsalz- und Sodalösung[3]). Ferner wirken anregend Speichel, Pankreassaft und Galle[4]).

Es sei hier gleich angefügt, daß es auch Stoffe gibt, die hemmend auf die Tätigkeit der Fundusdrüsen einwirken. Hierzu gehört vor allem das Fett, und zwar wirkt dieses vom Duodenum aus, jedoch nur dann, wenn der N. vagus unversehrt ist[5]). Diese Beobachtung klärt nicht nur den Mechanismus des Hemmungsvorganges auf, sondern sie liefert zugleich eine Stütze für die Annahme hemmender Fasern im genannten Nerven (vgl. S. 90).

Auch Salzsäure wirkt hemmend, und zwar von der Magen- und Duodenalschleimhaut aus. Seifen, Kochsalz- und Sodalösung veranlassen nur von der letzteren aus eine Hemmung[6]).

---

[1]) Vgl. hierzu *W. Gross:* Verhandl. der Gesellschaft russ. Ärzte, St. Petersburg 1905/06. — *K. N. Krshyschkowsky:* In.-Diss. St. Petersburg. — *G. P. Zeljony:* A. des sciences biol. **17**. Nr. 5 (1912). — [2]) *Lobassow:* In.-Diss. St. Petersburg 1896. — *Sokolow:* In.-Diss. St. Petersburg 1904. — *Lönngvist:* Skand. Arch. f. Physiol. **18**. 221 (1906). — *Sawitsch* u. *Zeljony: Pflügers* Archiv **110**. 137 (1913). — *Edkins* u. *Tweedy:* J. of physiol. **38**. 263 (1908). — [3]) *L. Ph. Piontkowski:* In.-Diss. St. Petersburg 1906. — *Sokolow:* l. c. — *J. P. Pawlow:* Vorlesungen. l. c. — *B. P. Babkin:* Arch. d. sc. biol. **11**. Nr. 2 (1904). — [4]) Vgl. *Sokolow:* In.-Diss. St. Petersburg 1904. — *Frouin:* C. r. de la soc. de biol. **62**. 80 (1907). — *Edkins* u. *Tweedy:* J. of physiol. **38**. 263 (1908). — [5]) *L. A. Orbeli:* Arch. d. sc. biol. **12**. Nr. 1 (1906). — [6]) *P. P. Pimenow:* Zbl. f. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels. Nr. 12. 1907. — *A. Bickel:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 2. 1906.

Als eine Verbindung, die auf die Abgabe des Fundussaftes besonders günstig einwirkt, hat sich das Histamin erwiesen[1]). Es steht in naher Beziehung zur Histidin = β-Imidazolyl-α-aminopropionsäure. Es geht aus der genannten Aminosäure unter Kohlensäureabspaltung hervor und ist Imidazolyläthylamin[2]). Es ist wohl möglich, daß die safttreibende Wirkung von Abbaustufen aus Eiweiß und namentlich diejenige des Fleischextraktes im wesentlichen auf das Histamin zurückzuführen ist.

Es bleibt nun noch die Frage zu entscheiden, wie die erwähnten Stoffe die Tätigkeit der Fundusdrüsen beeinflussen. Handelt es sich um die Auslösung eines „kurzen" Schleimhautreflexes[3]), d. h. wirken die Substanzen erregend auf Perzeptionsstellen in der Pylorusschleimhaut, von denen aus dann der in der Magenschleimhaut vorhandene Plexus in Erregung versetzt wird. Von diesem aus liefe dann die Erregung „peripher" zu den Drüsenzellen. Oder wirken die resorbierten Produkte direkt auf die Drüsenzellen ein? Es ist einstweilen nicht möglich, diese Fragen eindeutig zu beantworten. Bei der ersteren Annahme hätten wir offenbar in jedem Falle eine im Prinzip einheitliche Übertragung von Erregungen auf die Drüsenzellen, denn aller Voraussicht nach werden die vom N. vagus den Fundusdrüsen zugeführten Erregungen auch zunächst dem peripheren nervösen Zentrum übergeben, d. h. der Plexus ist auch hier die vermittelnde und sicherlich auch die Reize modifizierende Stelle.

Nun liegen noch folgende wichtige Feststellungen vor. Zieht man die Magenschleimhaut mit verdünnter Salzsäure aus, und führt man dann den neutralisierten Auszug einem Tiere, dessen Fundusdrüsen in Ruhe sind, intravenös ein, dann erfolgt eine reichliche Saftabsonderung[4]). Es ist aus dem Ergebnis dieses Versuches der Schluß gezogen worden, daß in der Magenschleimhaut eine Verbindung vorhanden sei, die nach Einwirkung von Salzsäure die Eigenschaft erhalte, die Absonderung des Fundussaftes anzuregen. Der noch unbekannte Stoff ist Gastrin bzw. Sekretin genannt worden[5]).

Wir haben die Abgabe des Fundussaftes einerseits unter Ausschluß von Reizen, die dem Fundussaftzentrum in der Medulla oblongata von höheren Zentren oder von der Peripherie her zugetragen und dann durch die sekretorischen Fasern wahrscheinlich über den in der Magenwand befindlichen Plexus den Drüsenzellen zugeführt werden, und andererseits bei ihrer Mitwirkung unter Fernhaltung des Zustandekommens chemischer Reize von der Pylorusschleimhaut aus (Scheinfütterung) besprochen und dabei festgestellt, daß außer den mittels Nervenbahnen übertragenen Reizen noch solche in Frage kommen, die durch die Blutbahn vermittelt werden. Unsere Aufgabe ist es nun, aus den gemachten Beobachtungen eine Synthese des gesamten Vorganges herbeizuführen, denn bei der natürlichen Form

---

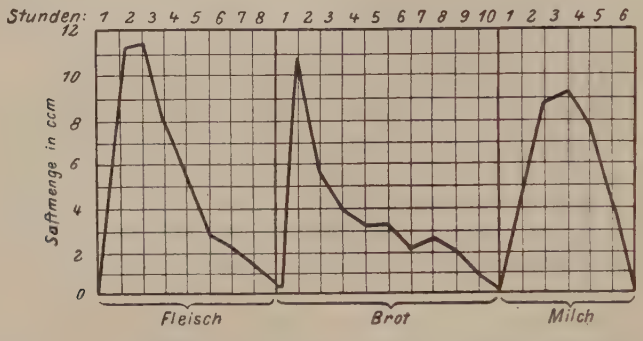
[1]) *Popielski: Pflügers* Arch. **178**. 214, 237 (1920). — *E. Rothlin* u. *A. Gundlach:* Arch. internat. de physiol. **17**. 59. (1921). — [2]) Vgl. dazu Bd. I, Vorlesung XXII. — [3]) *Popielski:* Zbl. f. Physiol. **16**. 121 (1902). — [4]) *J. S. Edkins:* J. of phys. **34**. 183 (1906). — *E. Maydell: Pflügers* Arch. **150**. 390 (1913). — *R. W. Keeton, F. C. Koch* u. *A. B. Luckhardt:* Am. J. of physiol. **51**. 454 (1920). — *R. K. S. Lim:* Quart. J. of experim. physiol. **13**. 79 (1922). — *R. K. S. Lim* und *S. E. Ammon:* Quart. J. of exp. physiol. **13**. 115 (1923). — [5]) Möglicherweise sind Gastrin und Histamin identisch. Vgl. u. a. *R. K. S. Lim, A. R. Matheson* und *W. Schlapp:* J. of physiol. **57**. LII (1923).

der Nahrungsaufnahme kommen zum Teil gleichzeitig, zum Teil nach einander alle die erwähnten Reize zur Geltung. Ferner liegt uns noch ob, zu prüfen, ob die Sekretion des Fundussaftes bei Aufnahme bestimmter Nahrungsmittelarten in quantitativer und qualitativer Weise Anpassungsvorgänge an diese zeigt — ähnlich, wie wir es in so ausgesprochener Weise bei der Speichelsekretion kennen gelernt haben. Wir wollen uns zunächst dem letzteren Probleme zuwenden und dann im Zusammenhang den Vorgang der Fundusdrüsentätigkeit darstellen.

Zur Prüfung einer eventuellen Einstellung der Fundusdrüsenarbeit auf bestimmte Reize sind im wesentlichen die folgenden Nahrungsarten gewählt worden: Fleisch, Brot und Milch[1]).

Abbildung 26 und 27 zeigen das Ergebnis von Versuchen wieder, bei denen das Versuchstier (Hund) 200 *g* rohes, gehacktes Fleisch bzw. 200 *g* Weißbrot bzw. 600 cm^3 Milch erhielt. Einerseits wurde die abgesonderte Magensaftsmenge — gewonnen aus dem kleinen Magen — gemessen und

Abb. 26.



Sekretionsverlauf des Magensaftes beim Genuß von Fleisch, Brot und Milch (nach *Pawlow*).
Entnommen: *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Julius Springer, Berlin 1914.

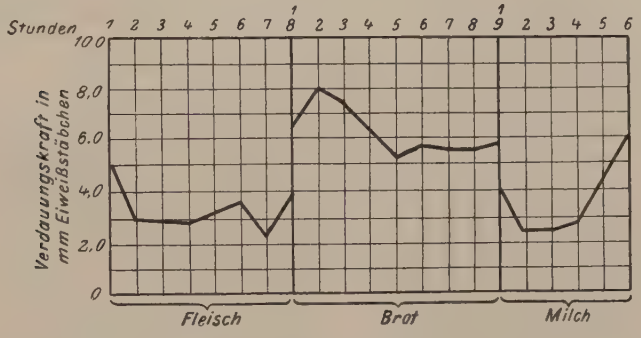
andererseits seine proteolytische Wirkung festgestellt. Als Maß für die letztere wurde geprüft, wieviel Millimeter Eiweiß, das im koagulierten Zustande in ein offenes Röhrchen eingeschlossen war, von dem Magensaft in bestimmter Zeit zur Auflösung kam.

Die Abbildungen zeigen deutlich, daß die Sekretion des Magen- bzw. Fundussaftes in Beziehung zu der Art der aufgenommenen Nahrung steht. Betrachten wir die drei unter gleichen Bedingungen ausgeführten Versuche. Wird Fleisch verabreicht, dann setzt die Sekretion durchschnittlich nach acht Minuten Latenzzeit ein. Hiervon kommen 1—2 Minuten auf das Kauen. Die abgesonderte Saftmenge erreicht oft schon in der ersten Stunde das Maximum. In den folgenden 4—5 Stunden sinkt die Sekretion dann allmählig ab. Die Verdauungskraft ist in der ersten Stunde am höchsten, um dann am Anfang der nächsten Stunden abzusinken. Sie hält sich dann mit Schwankungen annähernd auf der gleichen Höhe. Von der 5. Stunde an setzt eine Erhöhung der Verdauungskraft ein. Verabreicht man Brot,

[1]) Vgl. *Chishin:* In.-Diss. St. Petersburg 1894.

dann kommt es etwa nach 6—7 Minuten zur Sekretion. Auch hier findet sich das Maximum der Drüsentätigkeit in der ersten Stunde. Dann sinkt jedoch die sezernierte Saftmenge sehr rasch ab. Die Verdauung von 200 *g* Brot umfaßt im Durchschnitt 10 Stunden. Die Verdauungskraft des „Brotsaftes" ist bedeutend größer als die des „Fleischsaftes", und auch die des Milchsaftes wird übertroffen. Bei Verabreichung von Milch steigt die Menge des Saftes allmählich an. Erst zwischen dem Ende der zweiten und der dritten Stunde trifft man auf das Maximum der Sekretion. Die Latenzzeit für die Sekretion umfaßt etwa 9 Minuten. Nach sechs Stunden war bei Aufnahme von 600 cm^3 Milch die Saftabgabe im allgemeinen beendet. Die anfänglich ziemlich hohe Verdauungskraft des Milchsaftes nimmt bald etwas ab, um dann am Ende der dritten Stunde nochmals stark anzusteigen [1]).

Abb. 27.



Stündlicher Verlauf des Verdauungsvermögens des Magensaftes beim Genuß von Fleisch, Bro und Milch (nach *Pawlow*).

Entnommen: *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Julius Springer, Berlin 1914.

Die genauere Untersuchung der auf die verschiedenen Nahrungsmittelarten hin sezernierten Säfte ergab hinsichtlich des Gehaltes an festen und organischen Substanzen und auch des Salzsäuregehaltes charakteristische Unterschiede. In der folgenden Übersicht sind die Nahrungsarten innerhalb jeder Gruppe in absteigender Reihenfolge geordnet [2]):

	Saftmenge	Azidität des Saftes	Verdauungskraft des Saftes	Sekretionsdauer des Saftes
1.	Fleisch	Fleisch	Brot	Brot
2.	Brot	Milch	Fleisch	Fleisch
3.	Milch	Brot	Milch	Milch

Ein etwas anderes Bild erhält man, wenn man in Form von Fleisch, Brot und Milch gleiche Stickstoffmengen verabreicht (100 *g* Fleisch, 250 *g* Weißbrot und 600 cm^3 Milch:

[1]) Vgl. hierzu auch *F. Bergen* u. *G. Haane: Pflüger*s Arch. **106**. 267, 286 (1905). — [2]) *Chishin:* In.-Diss. St. Petersburg 1894.

Nahrungsmittel	Saftmenge in cm^3	Verdauungskraft in *mm* verdauten Eiweißes
250 *g* Brot	42·0	6·2
100 *g* Fleisch	27·0	4·0
600 cm^3 Milch	34·0	3·1

Es steht in bezug auf die Saftmenge und Verdauungskraft das Brot an der Spitze. Mit der Vermehrung der Nahrungsmenge steigt die Saftmenge proportional an. Von größtem praktischen Interesse sind weiterhin Versuche mit verschiedenartigen Nahrungsmitteln in der eben geschilderten Richtung. So wurde z. B. festgestellt, daß Hühnereier sich je nach der Zubereitung, der Menge des sezierenten Saftes nach sich in ansteigender Reihenfolge, wie folgt, einreihen lassen [1]): 1. rohes Eiweiß, 2. hartgekochtes Eiweiß, 3. rohe Eier, 4. hartgekochte Eier, 5. hartgekochtes Eigelb und 6. rohes Eigelb. Bei den Fleischprodukten trat deutlich der fördernde Einfluß der Extraktivstoffe und der hemmende des Fettes zutage.

Die Sekretion der Fundusdrüsenzellen wird durch Atropin aufgehoben, insoweit diese vom N. vagus aus bedingt ist, dagegen bleibt der Einfluß durch chemische Reize bestehen, wenn das erwähnte Alkaloid nicht direkt mit der Schleimhaut der Pylorusgegend in Berührung gebracht wird. Auch die Gastrin-Wirkung bleibt bestehen [2]). Anregend wirken Pilokarpin und Muskarin, ferner auch Nikotin und Alkohol [3]), doch ist ihre Mitwirkung unter normalen Verhältnissen unerwünscht, weil sie die an und für sich geregelte Saftabgabe stören und einen Überfluß an Sekret erzeugen.

Auf Grund der Einzelstudien über die der Sekretion der Fundusdrüsen zugrunde liegenden Vorgänge läßt sich folgendes Bild entwerfen [4]). Der Anblick, der Geruch von Speise können allein schon nach einer Latenzzeit von etwa 5 Minuten zur Abgabe von Fundussaft führen. Wir setzen dabei voraus, daß die Fundusdrüsen zuvor im Ruhezustand, d. h. ohne Sekretion waren. Schon bevor eine Speise aufgetragen wird, kann der Gedanke an sie die Sekretion in Gang bringen. Nun kommen noch neue Reize hinzu, sobald die Nahrung aufgenommen ist. Der Geschmacksinn tritt in Tätigkeit. Ferner werden durch die Berührung der verschiedensten Schleimhautstellen der Mundhöhle und der anschließenden Teile durch den Bissen Reize erzeugt, die alle zentripetal zum Magensaftsekretionszentrum in der Medulla oblongata geleitet werden. Hier erfolgt die Umschaltung auf die zentrifugale Bahn, d. h. auf die sekretorischen Fasern in der N. vagus-Bahn. Die lange Latenzzeit, die ver-

---

[1]) Vgl. hierzu *W. N. Boldyreff:* Archiv für Verdauungskrankheiten. **15**. 1, 268 (1909). Weitere Lit. bei *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. J. Springer, Berlin 1914. — [2]) Vgl. die Lit. bei *B. P. Babkin;* l. c. — [3]) Vgl. u. a. *Walter Groß:* Archiv f. Verdauungskrankheiten. **12**. 507 (1906). — *L. Kast:* Ebenda. **12**. 487 (1906). — *Bernt Lönnqvist:* Skand. Archiv f. Physiol. **18**. 194 (1906). — Weitere Literatur in: Bibliographie der gesamten wissenschaftlichen Literatur über den Alkohol und Alkoholismus. Herausgegeben von *Emil Abderhalden.* Urban & Schwarzenberg. Berlin und Wien. **1904**. 88. *(R. Rosemann).* — [4]) Vgl. zu den ganzen Problemen auch die Arbeiten von *E. S. London* u. Mitarbeitern in der Z. f. physiol. Chemie. **65** und folgende (1920). — Ferner *A. J. Carlson:* Physiol. Reviews. **3**. 1 (1923).

geht, bis die Drüsentätigkeit in Erscheinung tritt, macht es wahrscheinlich, daß die sekretorischen Fasern des N. vagus keine direkten Beziehungen zu den Drüsenzellen besitzen, vielmehr ist offenbar noch das in der Magenwand gelegene Nervennetz nebst Ganglienzellen dazwischen geschaltet. Es handelt sich bei dem ganzen Mechanismus um einen Reflexvorgang. Er bedingt die erste Phase der ganzen Sekretionsarbeit. Der abgegebene Saft zeigt hohe Verdauungskraft und fließt je nach der Art der Nahrung verschieden reichlich und in verschiedener Zusammensetzung. Dieser Teil des gesamten Sekretionsvorganges ist von ganz besonderer Bedeutung. Es sei in dieser Hinsicht an die Seite 91 angeführten Versuche erinnert. Nun führen die aufgenommenen Nahrungsmittel vereinzelt vorgebildet Stoffe mit sich, die bei der Berührung mit der Schleimhaut des Pylorusanteiles einen chemischen Reiz auslösen. Im gleichen Sinne wirkende Stoffe entstehen bei der Verdauung von Eiweißstoffen und vielleicht auch noch anderer Nahrungstoffe. Es greift in die erste Phase der Fundussaftabgabe eine zweite Phase ein, wobei der Weg der Reizleitung von der Schleimhaut der Pylorusgegend weg bis zu den Drüsenzellen umstritten ist. Wahrscheinlich kommen sowohl Übertragungen durch kurze in der Magenwand selbst beginnende und an den Drüsenzellen endigende Reflexbahnen als auch solche durch die Blutbahn vor.

Dieser letztere Vorgang — die chemische Regulierung der Sekretion des Fundussaftes — bewirkt eine automatische Fortsetzung der reflektorisch eingeleiteten Sekretabgabe. Hinzu kommt dann noch eine Infreiheitsetzung von Stoffen (Gastrin), die in einer Art von Vorstufe in der Pylorusschleimhaut vorhanden sind, durch die Salzsäure des Fundussaftes. Sie wirken auf dem Wege der Blutbahn auf die Drüsenzellen ein. Wir erkennen aus den Darlegungen, daß unter normalen Verhältnisssen die Fundussaft-Sekretion durch Reflexe eingeleitet und einmal in Gang gekommen, durch bestimmte Stoffe weiter unterhalten wird. Die ganzen Verhältnisse komplizieren sich dadurch, daß von der Schleimhaut des Duodenums aus — z. B. durch Fettstoffe — hemmende Wirkungen auf die Tätigkeit der Fundusdrüsen sich geltend machen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir die einzelnen Feinheiten der gesamten Einstellung und des Verlaufes der Fundussaftabgabe nur oberflächlich kennen. Alle Versuche, auf denen sich unsere Kenntnisse über die Tätigkeit der Fundusdrüsen aufbauen, sind nicht unter normalen Verhältnissen durchgeführt. Ein Teil des Magens wurde isoliert. Sein Sekret floß nach außen ab. Dieses kann durch bestimmte Inhaltsstoffe oder durch bestimmte Wirkungen wegleitend für weitere Vorgänge der Sekretabgabe sein. Wir heben diesen Umstand ausdrücklich hervor, weil wir jedes einzelne Ergebnis von physiologischen Versuchen daraufhin prüfen müssen, ob es nur für die gewählten Bedingungen Gültigkeit hat, oder aber sich ohne weiteres auf die normalen, d. h. natürlichen Vorgänge übertragen läßt. Es kann eine Beobachtung für den Einzelfall richtig sein und dennoch für den normalen Ablauf bestimmter Vorgänge nicht zutreffen. Auf alle Fälle erkennen wir aus dem Dargelegten, wie mannigfach Störungen in der Verdauungstätigkeit des Magens sein können. Es kann der Reflexmechanismus gestört sein, oder es funktioniert die Periode des chemischen Reizes nicht richtig. Neben Störungen quantitativer Art können solche in qualitativer Richtung — d. h. in der sonst gewähr-

leisteten Einstellung zwischen Ferment- und insbesondere Pepsinmenge und Salzsäuremenge — vorhanden sein: Überproduktion von Salzsäure oder zu geringe Säureabgabe, Fermentmangel u. dgl. mehr. Eine Störung wird leicht andere zur Folge haben. Das nicht flotte Einsetzen des „Reflexsaftes" wird auch die zweite Phase der Sekretionsarbeit stören.

Wir müssen uns nun noch die Frage vorlegen, welche Bedeutung der Schleimabgabe zukommt. Er dient ohne Zweifel dem Schutze der Magenschleimhaut gegen mechanische und auch chemische Schädigungen. Darüber hinaus dürfte in besonderen Fällen auch der Abstumpfung der Salzsäure des Fundussaftes eine Bedeutung zukommen. *J. P. Pawlow* hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei Verabreichung von Brot viel Schleim zur Absonderung kommt. Dadurch wird die Azidität des Mageninhaltes herabgesetzt. Infolgedessen kann die Diastase des Speichels den in der Mundhöhle begonnenen Kohlehydratabbau noch einige Zeit fortsetzen.

Wir gehen nun zur Betrachtung der Funktion der sogenannten Pylorusdrüsen über, d. h. zu jenen Drüsen, die in der Schleimhaut des Canalis egestorius eingelagert sind. Sie nehmen gegenüber den Fundusdrüsen (Drüsen des Canalis digestorius) eine Sonderstellung ein, und zwar schon insofern, als sie beständig in Funktion sind. Es ist kein Stadium der völligen Ruhigstellung bekannt. Es sind auch keine reflektorischen Einflüsse, die durch außerhalb des Magens befindliche Nerven vermittelt werden, festgestellt worden. So fehlt z. B. der Einfluß des Geruches, des Geschmacks usw. auf die Sekretion der Pylorusdrüsen. Beobachtet ist, daß nach Einführung von Nahrung in den Magen eine Steigerung ihrer Tätigkeit eintritt, der eine Hemmung folgt, sobald der saure Chymus in das Duodenum übertritt. Es scheint, daß Reize, die zum Pylorusschluß führen, gleichzeitig die Sekretion der Pylorusdrüsen hemmen. Auch Fett wirkt vom Duodenum aus hemmend, dagegen vom Magen aus fördernd. Die Bedeutung der Funktion des Pylorussaftes, der beim Hunde eine sirupartige, durchsichtige, farblose Flüssigkeit mit alkalischer Reaktion (Alkalinität = etwa 0·048% Na_2CO_3) darstellt, ist noch unbekannt. Er zeigt in seinem genuinen Zustand keine verdauende Wirkung auf Eiweiß. Erst bei einer Azidität von 0·1% HCl setzt der Abbau ein[1]).

Wir folgen nun dem Chymus weiter auf seinem Wege in den Darmkanal hinein. Zunächst stößt er auf das Sekret der sogenannten *Brunner*schen Drüsen. Sie finden sich in dem Teil der Schleimhaut des Duodenums, der direkt an den Pylorus angrenzt und liegen in der Hauptsache in der Submukosa. Sie stellen verzweigte, mit Zylinderzellen

[1]) Es ist die Frage aufgetaucht, weshalb Magen und Darm nicht durch die in den Verdauungssäften enthaltenen Fermente angegriffen werden. Sobald Schleimhautstellen geschädigt werden, und insbesondere das Epithel Veränderungen zeigt, kann es zur Verdauung von Zellinhalt kommen (Bildung von Geschwüren, Ulzera, im Magen, Duodenum und auch in anderen Darmabschnitten). So lange das Epithel der Schleimhaut normal funktioniert, kommt es nie zu seiner Verdauung, weder durch Magen-, noch durch Darm- bzw. Pankreassaft. Man hat alle möglichen Anschauungen zur Erklärung des Phänomens der Unverdaulichkeit der Schleimhäute des Darmkanales durch die sie bespülenden Verdauungssäfte aufgestellt, keine einzige davon ist bewiesen. Man könnte z. B. daran denken, daß die Konfiguration der am Aufbau der in Frage kommenden Zellen beteiligten Verbindungen und insbesondere der Proteine und ihr ganzer Zustand den Fermenten den Eingriff verwehrt. Vgl. über die aufgestellten Ansichten u. a. *Cl. Fermi:* Zbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. I. Abt. **56**. 55 (1910); Arch. di farmacol. sperim. e scienze affini. **9**. 3 (1911).

versehene Drüsen dar. Ihr Sekret ähnelt dem der Pylorusdrüsen. Seine Alkalinität entspricht etwa einer 0·09—0·15%igen Na_2CO_3-Lösung. In diesem Zustande zeigt sich keine verdauende Wirkung auf Eiweiß, wohl aber ist eine solche nachweisbar, wenn die Reaktion sauer wird[1]).

Die *Brunner*schen Drüsen zeigen in ihrem ganzen Verhalten eine große Ähnlichkeit mit dem der Pylorusdrüsen. Auch sie sezernieren beständig. Eine bestimmte Beeinflussung der Sekretion durch Reflexe ist nicht nachweisbar. Fett scheint eine Erhöhung der Sekretion hervorzurufen. Dabei soll der Gehalt an proteolytischem Ferment ansteigen. Es ist vermutet worden, daß Pylorusdrüsensaft und Sekret der *Brunner*schen Drüsen bei der Verdauung von Bindegewebe eine Rolle spielen, und zwar insbesondere desjenigen des Fettgewebes. Dadurch würden die Fettzellen mit ihrem Inhalt freigelegt, und dieser damit abbaufähig. Eindeutig bewiesen ist jedoch diese Annahme nicht[2]).

Der Chymus kommt im Duodenum mit zwei sehr wichtigen Sekreten, dem Pankreas- und Darmsaft in Berührung. Von beiden ist uns ihre Bedeutung im Verdauungsvorgange gut bekannt. Sie enthalten beide Fermente, die auf zusammengesetzte, organische Nahrungsstoffe eingestellt sind. Proteine und Peptone werden unter Wasseraufnahme weitgehend gespalten, Polysaccharide in ihre Bausteine zerlegt, Fette verseift und ferner Nukleinsäuren wenigstens teilweise abgebaut. Mehr und mehr verlieren die mit der Nahrung aufgenommenen organischen Nahrungsstoffe ihr besonderes Gepräge. Es entstehen Abbaustufen, die in nichts mehr an den spezifischen Bau des Ausgangsmateriales erinnern.

Der Darmsaft wird nicht nur von Drüsen der Schleimhaut des Duodenums abgegeben, vielmehr begegnen wir im ganzen Dünndarm zwischen den Zotten gelegenen tubulösen Drüsen — *Lieberkühn*sche Drüsen bzw. Krypten genannt. Sie besitzen schmale, zylindrische Zellen[3]). Ab und zu findet sich dazwischen eine Becherzelle. Am Boden der Krypten sind eigenartige, sehr große Granula aufweisende Zellen vorhanden[4]).

Es hat außerordentlich lange gedauert, bis man erkannte, daß die Abgabe des Darmsaftes nicht beständig erfolgt, und ihm ferner eine große Bedeutung bei der Verdauung zukommt. Erst die Möglichkeit, ihn in reinem Zustande zu gewinnen[5]), hat das Studium seiner Wirkung auf verschiedenartige organische Nahrungstoffe ermöglicht. Der Saft besteht aus einem dünnflüssigen Anteil, in dem Klümpchen suspendiert sind. Sie bestehen aus Schleim, dem zerfallende Epithelzellen, Mikroorganismen und ferner Fermente anhaften. Der Darmsaft des Menschen besitzt eine Alkalinität einer 0·21—0·22%igen Na_2CO_3-Lösung[6, 7]). Das spez. Gewicht des Darmsaftes schwankt innerhalb ziemlich weiter Grenzen. An Fermenten sind vorhanden: Erepsin[8]), ein Fermentkomplex, der auf Eiweißabbau-

---

[1]) *J. P. Pawlow* u. *S. W. Parastschuk:* Z. f. physiol. Chem. **42**. 415 (1904). — *Emil Abderhalden* u. *Peter Rona:* Ebenda. **47**. 359 (1906). — [2]) *Ponomarew:* In.-Diss. St. Petersburg 1902. — [3]) Vgl. hierzu *R. Heidenhain: Pflügers* Archiv. **43**. (Suppl.). 1 (1888). — [4]) *Paneth:* Zbl. f. Physiol. 1. 255 (1887). — [5]) *L. Thiry:* Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. **1**. Abt. 1. 77 (1864). — [6]) *H. J. Hamburger* u. *E. Hekma:* J. de physiol. et de pathol. génér. **4**. 805 (1902). — [7]) Man darf die Reaktion der Verdauungssäfte nicht derjenigen des Chymus gleich setzen! Für Darminhalt ist $P_H = 4·1$ bis 6·5 gefunden worden (*I. F. Mc. Clendon, F. S. Bisell, E. R. Lovoc* u. *P. F. Meyer:* J. of the americ. med. assoc. **75**. 1638 [1920]). — [8]) *O. Cohnheim:* Z. f. physiol. Chemie. **33**. 451 (1901). Vgl. weitere Lit. in Bd. I, Vorlesung XXIII.

stufen eingestellt ist und auch Kombinationen von Aminosäuren sprengt, die dem Trypsinkomplex nicht zugänglich sind[1]). Es finden sich ferner Fermente, die Fett spalten (Lipase) und solche, die bestimmte Polysaccharide zerlegen: Diastase, Saccharase, Maltase und Laktase. Darmsaft greift ferner Nukleinsäuren an (Nukleinazidase[2]). In ihm findet sich endlich ein Stoff (Enterokinase[3]), der Trypsinzymogen aktiviert bzw. Bedingungen vermittelt, unter denen das eiweißspaltende Ferment des Pankreassaftes seine Wirkung entfalten kann.

Auch bei den Darmdrüsen läßt sich ein Ruhestadium und ein solches der Tätigkeit unterscheiden. Es ließ sich zwar im allgemeinen kein Einfluß der Nahrungsaufnahme — eine Ausnahme machen die Fette — nachweisen, jedoch ergaben an isolierten Darmabschnitten ausgeführte Versuche eine deutliche Abhängigkeit der Darmsaftabgabe von lokalen, mechanischen und auch chemischen Reizen[4]). Salzsäure, Seifen bewirkten z. B. lebhafte Saftabsonderung. Interessanter Weise erstrecken sich mechanische und auch chemische Reize in ihrer Wirkung nicht weit über den gereizten Teil hinaus. Fernwirkungen sind wohl bei chemischen Reizen in besonderen Fällen nachweisbar, im allgemeinen haben wir es jedoch offenbar mit ganz kurzen Reflexbahnen zu tun, d. h. der Reiz wird an Ort und Stelle perzipiert und durch Vermittlung des in der Darmwand vorhandenen nervösen Apparates den Drüsenzellen übermittelt. Interessanter Weise gibt es für die Abgabe der Enterokinase einen spezifischen Reiz, nämlich den Pankreassaft[5]). Galle regt die Abgabe von Lipase an[6]). Erwähnt sei noch, daß Pilokarpin die Darmsaftsekretion steigert, während Atropin sie abschwächt.

Offenbar leitet der Chymus selbst die Darmsaftabgabe, indem er da, wo er sich gerade befindet, durch mechanische und chemische Reize die Darmdrüsen zur Tätigkeit bringt. Ist der Reiz vorbei, dann versiegt die Saftbildung. Es sind ferner Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß durch noch nicht genau erkannte Produkte[7]) auf dem Blutwege die Tätigkeit der Darmdrüsen angeregt werden kann[8]).

Eine sehr wichtige Aufgabe erfüllen die oben erwähnten, im Darmsaft enthaltenen Schleimklümpchen. Sie geben das Gerüst für die Kotbildung ab[9]).

Die den Dünndarm verlassenden, der Resorption entgangenen Chymusbestandteile — sie enthalten unverdauliche Produkte, Reste der gesamten Verdauungssäfte und vor allem die erwähnten Schleimklümpchen, deren Menge stark von der Art der Nahrung abhängig ist (Pflanzennahrung, kurz Nahrung, die starke mechanische Reize bewirkt, ruft eine

[1]) *Emil Abderhalden* u. *Y. Teruuchi:* Z. f. phys. Chemie. **49**. 1 (1906). — [2]) Vgl. hierzu Bd. I, Vorles. XXXII. — [3]) *Schepowalnikow:* In.-Diss. St. Petersburg 1899. Vgl. ferner Bd. I, Vorles. XXIII. — [4]) *Schepowalnikow:* l. c. — *A. Frouin:* C. r. de la soc. de biol. **56**. 461 (1904). — Vgl. vor allem die Versuche von *E. S. London* u. Mitarbeitern: Z. f. physiol. Chem. **68**. **74**. (1910/1911); ferner *E. S. London:* Physiol. u. pathol. Chymologie. Akad. Verlagsanstalt. Leipzig 1913. — [5]) *Sawitsch:* In.-Diss. St. Petersburg 1904; Russki Wratsch. Nr. 38 (1912). — [6]) *U. Lombroso:* Archiv. ital. de biol. **50**. 445 (1908). — *Jansen:* Z. f. physiol. Chem. **68**. 400 (1910). — [7]) Es sollen das Karnosin (vgl. hierzu Bd. I, Vorlesung XXX) und Methylguanidin in Frage kommen. Vgl. *S. A. Komarow:* Biochem. Z. **147**. 221 (1924); **151**. 467 (1924). — [8]) *Delezènne* und *Frouin:* C. r. de la soc. de biol. **56**. 319 (1904). — *F. Botazzi* u. *L. Gabrieli:* Archiv. internat. de physiol. **3**. 156 (1905). — *Frouin:* C. r. de la soc. de biol. 58. 702 (1905). — [9]) *L. Hermann:* *Pflügers* Archiv. **46**. 91 (1890).

besonders lebhafte Abgabe hervor), ferner Mikroorganismen — gelangen nunmehr in den Dickdarm[1]). Seine Schleimhaut weist einfache tubulöse Drüsen auf. Sie bestehen hauptsächlich aus Schleimzellen. Im Sekret der Drüsen des Blinddarms, das aus einem dünnflüssigen Anteil und Schleimklümpchen besteht und dessen Reaktion einer 0·043%igen Sodalösung entspricht, sollen Fermente vorkommen (Erepsin, Kohlehydrate spaltende und Fette zerlegende Fermente und endlich auch Nukleinazidase). Ihre Wirkung ist jedoch, wie es scheint, gering. Die Sekretabgabe erfolgt aus Anlaß von lokalen mechanischen und chemischen Reizen. Das gleiche gilt von der Sekretion der Drüsen der übrigen Dickdarmschleimhaut. Dem Sekret all dieser Drüsen dürften im wesentlichen mechanische Funktionen zukommen, nämlich Einhüllen der Chymusreste und Vorbereitung der Bildung geformter Kotmassen.

[1]) *Vella: Moleschotts* Unters. **13**. 432 (1882). — *G. B. Berlazki:* In.-Diss. St. Petersburg 1903. — *N. D. Strashesko:* In.-Diss. St. Petersburg 1904.

Vorlesung 6.

Die sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates mit seinen Anhangsdrüsen.

(Fortsetzung.)

Die Sekretion des Pankreassaftes und der Galle. Die Resorption der assimilationsfähigen Chymusbestandteile.

Im Darmkanal, angefangen vom Duodenum bis zum Ende des Ileums und ohne Zweifel auch noch, falls das erforderlich ist, d. h. wenn noch spaltbare, jedoch noch nicht zerlegte und für die Resorption vorbereitete Abbaustufen aus zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffen und die zugehörigen Fermente und Bedingungen vorhanden sind, im Anfangsteil des Dickdarmes erfolgen in rascher Folge tiefgreifende Fermentvorgänge. Wir sind ihnen schon bei der Besprechung der Wirkung des Darmsaftes auf den Chymus begegnet. Einen hervorragenden und nicht in allen Teilen durch das Sekret der Darmdrüschen vertretbaren Anteil an diesen Prozessen nimmt der Pankreassaft. Er enthält Fermente[1]), die auf Protein und ihre Abbaustufen zusammengesetzter Natur eingestellt sind, d. h. Proteasen und Peptasen bzw. Polypeptidasen. Wir sind dem einen Fermentkomplex schon begegnet, nämlich der Protease Trypsin. Sie findet sich im reinen Sekret der Pankreasdrüse unter Bedingungen, unter denen sie ihre Wirkung nicht entfalten kann[2]). Ein Aktivator ist die im Darmsaft enthaltene Enterokinase. Der Pankreassaft zeigt ferner Labwirkung, d. h. es wird Milch bei alkalischer, neutraler und auch schwach saurer Reaktion koaguliert[3]). Er verändert auch Nukleinsäuren[4]), und zwar entstehen Abbaustufen. Pankreassaft enthält ferner Lipasezymogen, das durch Gallensäuren in den aktiven Zustand übergeführt wird. Ob die Lipase außer Fetten auch die Phosphatide, kurz gesagt, alle esterartigen Verbindungen zu spalten vermag, steht noch nicht fest. Es ist dies jedoch wahrscheinlich, denn dieses Ferment hat nach allen vorliegenden Erfahrungen keine so spezifische Einstellung auf Substrate mit ganz spezieller Struktur, wie andere Fermentarten. Polysaccharide werden durch Diastase

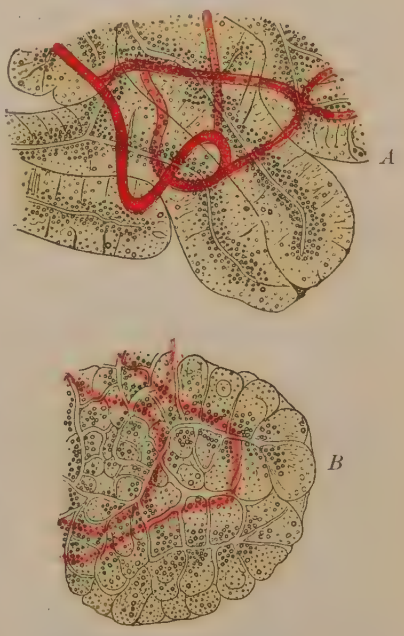
[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXIII. Bd. II. XIX. — [2]) *A. Heidenhain: Pflügers* Arch. **10**. 557 (1875). — *Delezenne* und *Fouin:* C. r. de la soc. de biol. **54**. 691 (1902). — *E. Zunz:* Recherches sur l'activation du suc pancréat. par les sels. Brüssel 1907. — [3]) *J. P. Pawlow* und *S. W. Parastschuk:* Z. f. physiol. Chemie. **42**. 415 (1904). — *J. Wohlgemuth:* Biochem. Z. **2**. 350 (1907). — *W. M. Bayliss* und *E. Starling:* J. of physiol. **30**. 61 (1903). Weitere Lit. vgl. Bd. I, Vorlesung XXIII. — [4]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Z. f. physiol. Chemie. **47**. 452 (1906).

zerlegt. Für Disaccharide sind besondere Fermente nachgewiesen. Maltose wird durch Maltase, Rohrzucker (Saccharose) durch Saccharase und Milchzucker (Laktose) durch Laktase gespalten.

Der Pankreassaft ist eine farblose, durchsichtige, alkalische Flüssigkeit. Der Grad der Alkalität schwankt (von 0·29—0·65% Na_2CO_3)[1]), ebenso der Gehalt an festen Bestandteilen (1·52—6·60%)[2]). Unter den organischen nimmt an Menge Eiweiß den ersten Platz ein. Der Gehalt an anorganischen Stoffen ist ziemlich konstant (0·82—0·92%).

Der Vorgang der Sekretbildung und der Sekretabgabe ist von den verschiedensten Gesichtspunkten aus sehr eingehend studiert worden. Von großem Interesse sind die Beobachtungen über das Verhalten der Drüsenzellen bei der Sekretion. Die Pankreasdrüse gehört nach dem Aufbau des Drüsengewebes zu den serösen Drüsen. Schon *Kühne* und *Lea*[3]), die als erste die Pankreasdrüse im lebenden Tiere mittels eines Mikroskopes betrachteten, vermochten festzustellen, daß die Drüsenschläuche ihr Aussehen verändern. Sie sehen entweder glattrandig aus, oder aber der Rand erscheint gekerbt[4]) (vgl. Abbildung 28). Im glatten Zustand besitzen die Zellen Zymogenkörner in großer Zahl um das Alveolarlumen gruppiert. Der basale Teil dieser Zellen ist hell und besitzt keine Körner. In den Zellen der mit Auswölbungen versehenen Drüsenschläuche zeigen die erwähnten Zymogenkörner eine starke Abnahme, gleichzeitig nimmt die helle, basale Zone zu. Während in den Zellen der glattrandigen Drüsenschläuche der Kern gar nicht oder doch nur schwer erkennbar ist, tritt er in ihrem gekerbten Zustand deutlich hervor. In seiner Nähe werden Körnchen erkennbar. Sie wandern langsam gegen das Lumen zu. Auffallend ist ferner das Sichtbarwerden einer streifenförmigen Konfiguration im basalen Teil der Zellen.

Abb. 28.



Die Pankreasdrüse am lebenden Tiere (Kaninchen) beobachtet, nach *Kühne* und *Lea* (l. c.).
A Ruhe, *B* während der Sekretabgabe.

Diese grundlegenden Beobachtungen mußten nunmehr in Zusammenhang mit dem Funktionszustand der Drüsenzellen gebracht werden. Als

[1]) *A. A. Walther:* In.-Diss. St. Petersburg 1897. — [2]) Vgl. hierzu auch *Schumm:* Z. f. physiol. Chemie. **36**. 292 (1902). — *K. Glässner:* Ebenda. **40**. 465 (1903). — *Fr. Auerbach* und *H. Pick:* Biochem. Z. **48**. 425 (1913). — [3]) *W. Kühne* und *A. Sh. Lea:* Untersuchungen aus dem physiol. Institute der Univ. Heidelberg. **2**. 448 (1882). — Vgl. auch *Cl. Bernard:* C. r. de l'Acc. des sc. **1**. Suppl. (1856). — *R. Heidenhain: Pflügers* Arch. **10**. 557 (1875). — [4]) Vgl. hierzu *O. Schulze:* Anatom. Anzeiger. **38**. (1911). — *N. Mislawski:* Arch. für mikroskop. Anat. **84**. (1913). — Vgl. auch *R. Metzner* und *R. Krause:* Handbuch der biol. Arbeitsmethoden (herausg. v. *Emil Abderhalden*): Abt. V, Teil 2, 382—383 (1921).

Hilfsmittel wurden Atropin und Pilokarpin verwendet, d. h. man hemmte bzw. beförderte die Sekretion. Weiterhin wurde durch Einführung von 0·5%iger Kochsalzlösung, von Milch usw. in den Ausführungsgang der Drüse die Tätigkeit der Drüsenzellen angeregt. Es zeigte sich, daß die Drüsenschläuche im Zustand der Sekretabgabe gekerbt aussehen. Das gekerbte Aussehen kommt dadurch zustande, daß die die Alveolen auskleidenden Zellen sich nach außen vorbauchen. Es werden die Zellen im Zustand der Tätigkeit größer. Die Erscheinung des Verschwindens von Zymogenkörnern und des Auftretens neuer Körnchen in der Nähe des Kernes und ihr Hinwandern nach dem Lumen der Zelle steht im innigsten Zusammenhang mit der Sekretabgabe durch diese.

Das, was man ohne die Drüse zu verletzen, direkt beobachten konnte, wurde dann an in verschiedenen Stadien der Funktion aus der Drüse entfernten Zellen in gefärbten Schnittpräparaten in jeder Hinsicht bestätigt. Besonders eingehend ist der Frage nach der Herkunft der Zymogenkörner nachgegangen worden. Sie stammen vielleicht von den in den Pankreasdrüsenzellen besonders deutlich erkennbaren Mitochondrien ab. Diese finden sich zunächst in Form von zumeist radiär angeordneten, glattrandigen Fäden. Sie zeigen dann mit der Zeit Verdickungen. Diese lösen sich ab und sind nun in der Zelle in Form von Körnchen vorhanden. Treffen diese Beobachtungen, die noch umstritten sind, zu, dann hatten wir einen recht weitgehenden Einblick in den Vorgang der Sekretbildung. Erwähnt sei noch, daß das Aussehen der Drüsenzellen während der Sekretion je nach der Art der bewirkten Anregung verschieden zu sein scheint[1]).

Aus dem eben Dargelegten ergibt sich, daß die Pankreasdrüse zu jenen Drüsen des Verdauungsapparates gehört, die nicht ununterbrochen sezernieren, vielmehr ist zur Aufnahme der äußeren Drüsentätigkeit ein bestimmter Anstoß erforderlich. Es ist naheliegend, hierbei an alle jene Einrichtungen zu denken, die wir bei den Speicheldrüsen und den Fundusdrüsen kennen gelernt haben. In der Tat ist festgestellt, daß die Abgabe von Pankreassaft durch verschiedene Momente veranlaßt werden kann. Unbedingte und bedingte Reflexe spielen eine Rolle. Auch der bloße Gedanke an eine Speise und dergleichen kann die Drüsentätigkeit anregen. Es können ferner vom Darme aus Impulse auf die Drüsenzellen des Pankreas übertragen werden. Wir kennen Stoffe, die in dieser Hinsicht eine ganz spezifische Rolle spielen. Dazu gehört in erster Linie die Salzsäure. Auch Seifen erwiesen sich als Pankreassaft treibend. Wir kommen auf diese Art der Anregung zur Sekretion noch zurück. Es sind also auch hier chemische Reize, die maßgebend für einen bestimmten Zustand der Tätigkeit der Drüsenzellen sind. Endlich kennen wir bei der Pankreasdrüse noch eine weitere Möglichkeit der Anregung zur Sekretbildung, die allerdings mit der eben erwähnten Salzsäurewirkung in direktem Zusammenhang stehen kann. Wir haben bereits erfahren, daß Salzsäure in der Pylorusschleimhaut einen Stoff — Sekretin bzw. Gastrin genannt — in Freiheit setzt, der auf dem Blutwege den Fundusdrüsenzellen zugeführt wird und diese zur Sekretion anregt. In vollkommen entsprechender Weise

[1]) *B. P. Babkin, W. J. Rubaschkin* u. *W. W. Sawitsch:* Arch. f. mikroskopische Anat. **74**. 68 (1909).

sind auch die Drüsenzellen des Pankreas auf ein Sekretin eingestellt, das in der Darmschleimhaut in einer Vorstufe zugegen ist und durch Salzsäure in den wirksamen Zustand übergeht. Man hat auch diesen, noch unbekannten Stoff Sekretin genannt[1]). Er tritt in das vorbeiströmende Blut über und gelangt dann zu den Pankreasdrüsenzellen.

Bevor wir auf einzelne Beobachtungen eingehen, müssen wir ein Bedenken zerstreuen, das sich ohne weiteres gegenüber der Annahme aufdrängt, daß auch die Pankreasdrüse auf dem Wege eines Reflexbogens zur Sekretion angeregt werden kann. Stellen wir fest, daß z. B. nach erfolgtem Anblick einer Speise oder nach Aufnahme einer solchen in die Mundhöhle Pankreassaft zu fließen beginnt, so ist damit noch nicht bewiesen, daß sekretorische Fasern den Pankreasdrüsenzellen eine Erregung zugetragen haben. Der ganze Vorgang könnte nämlich auch, wie folgt, vor sich gehen. Wir wissen, daß die Fundusdrüsen reflektorisch zur Sekretion gebracht werden können. Es wäre nun sehr wohl denkbar, daß mit dem Übertritt von mit Salzsäure vermischtem Chymus in das Duodenum ein Reiz ausgelöst würde, der nun die Sekretion des Pankreassaftes im Gefolge hat. In diesem Falle wären Fundusdrüsen- und Pankreasdrüsenzellen in ihrer Funktion unmittelbar zusammengekoppelt. Diejenige der ersteren würde die der letzteren bestimmen. Nun konnte aber gezeigt werden, daß die Pankreasdrüse z. B. bei Verabreichung von Speise früher sezerniert als die Fundusdrüsenzellen. Die Latenzzeit beträgt nur 1—2 Minuten. Damit war bewiesen, daß auch die Pankreassaftabgabe durch Reflexe zustande kommen kann. Diese Feststellung wurde auch noch auf folgende Weise gemacht. Ein Hund mit einer Ösophagus- und Magenfistel erhielt Nahrung. Es wurde dafür gesorgt, daß der im Anschluß an die Scheinfütterung abgesonderte Magensaft durch die Magenfistel nach außen abfloß, so daß keine Salzsäure in den Darm gelangen konnte. Trotzdem begann die Pankreasdrüse zu sezernieren.

Die reflektorische Phase der Pankreassekretion spielt nun im Gegensatz zu derjenigen des Magens wenigstens quantitativ eine nur ganz untergeordnete Rolle[2]). Während bei dem letzteren die von außen übertragenen Impulse für den Ablauf der Fundussaftsekretion und damit für die Verdauung im Magen von grundlegender Bedeutung sind, dauert die auf dem Wege der Reflexbahn in Gang gesetzte Sekretion der Pankreasdrüse nur wenige Minuten. Schon nach 5–10 Minuten nimmt die Menge des Saftes erheblich ab. Die Sekretion versiegt, wenn kein „chemischer" Reiz hinzukommt, nach 10—20 Minuten ganz. Bei den Fundusdrüsen liegen die Verhältnisse ganz anders. Bei ihnen schwillt die Sekretion mehr und mehr an. Es wird, wie S. 91, 94 geschildert, ein Maximum der Saftabgabe erreicht, von dem aus sie dann abfällt, um eventuell je nach der Art der Nahrung nochmals anzusteigen.

Als Sekretionsnerven für die Pankreasdrüse sind der N. vagus und der N. sympathicus erkannt worden[3]). Neben die Sekretion fördern-

---

[1]) Es ist möglich, daß das Gastrin und das Darmwand-Sekretin identisch sind. Vgl. *A. B. Luckhardt, S. C. Henn* u. *W. L. Palmer:* Amer. J. of physiol. **59**. 457 (1922). — [2]) *Walther:* In.-Diss. St. Petersburg 1897. — *Krewer:* In.-Diss. St. Petersburg 1899. — [3]) *J. P. Pawlow:* Klin. Wochenbl. 1888. — *W. W. Sawitsch:* Zbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels. **4**. 1 (1909). — *G. Modrakowski: Pflügers* Arch. **114**. 487 (1906). — *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* J. of physiol. **28**. 325 (1902). — Vgl.

den Fasern führt der erstere auch hemmende[1, 2]). Interessant ist die Beobachtung, daß Verdruß, Zorn hemmend auf die Tätigkeit der Pankreasdrüsenzellen einwirken.

Der Befund, daß zwei Nervenarten sekretorische Fasern für die Pankreasdrüsenzellen führen, legt einen Vergleich mit der Innervation der Speicheldrüsenzellen nahe (vgl. S. 72). Zunächst ist anzuführen, daß im N. vagus gefäßerweiternde[3]) und im Sympathikus gefäßverengernde Fasern verlaufen. Bei Reizung des ersteren nimmt das Volumen der Drüse zu. Wird der N. sympathicus gereizt, dann verkleinert es sich. Ein Unterschied in der Zusammensetzung des Vagus-Bauchspeichels gegenüber dem Sympathikussekret ließ sich nicht feststellen. In beiden Fällen ist das Sekret reich an festen Bestandteilen und an Fermenten[4]). In dieser Beziehung ist von sehr großer Bedeutung, daß der durch Salzsäure hervorgerufene Bauchspeichel arm an beiden ist. Schon dadurch ist der immer wieder erhobene Einwand widerlegt, wonach es keine sekretorischen Bahnen für die Bauchspeicheldrüse geben sollte, vielmehr wurde behauptet, daß die Vagus- und auch die Sympathikusreizung nur indirekt auf die Pankreasdrüsenzellen wirke, indem es zur Abgabe von Magensaft komme, und dieser dann durch seinen Gehalt an Salzsäure Sekretin zur Wirkung bringe. Abgesehen davon, daß der Übertritt von Magensaft in den Darm sich, wie oben erwähnt, ausschließen läßt, zeigt die verschiedene Zusammensetzung des „Reflex- bzw. Nervenspeichels" und des „Säure- bzw. Sekretinspeichels", daß es tatsächlich eine unter Nerveneinfluß stehende Sekretion bei der Pankreasdrüse gibt.

Der Umstand, daß die durch Reflexe hervorgerufene Sekretion von Pankreassaft nur kurze Zeit andauert, während unter normalen Verhältnissen bei Nahrungsaufnahme die Tätigkeit der Pankreasdrüse über eine viel längere Zeit beansprucht wird, und außerdem in dieser ein Sekret von anderer Beschaffenheit zur Abgabe gelangt, zwingt zu der Annahme, daß den Drüsenzellen noch auf anderem Wege Impulse zugetragen werden. Wir wollen uns gleich der Vorstellung zuwenden, die am meisten begründet ist. Sie stützt sich auf die folgenden, grundlegenden Versuche. Wird Salzsäure in eine von jeder Nervenverbindung isolierte Schlinge des oberen Jejunums gebracht, dann beginnt sehr bald die Pankreasdrüse zu sezernieren. Eine direkte Übertragung des Reizes auf die Pankreasdrüsenzellen durch Nerven war ausgeschlossen. Weiterhin glückte es, aus der Schleimhaut bestimmter Darmabschnitte mittels 0·4%iger Salzsäure einen Auszug herzustellen, der nach erfolgter Neutralisation in eine Vene eingespritzt nach kurzer Zeit eine starke Tätigkeit der Pankreasdrüsenzellen im Gefolge hatte. Nun erwiesen sich nur Auszüge aus solchen Darm-

---

auch *Cl. Bernard:* Mémoire sur le pancréas. Paris 1856. — *J. Bernstein:* Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig. 1869. — *R. Heidenhain: Pflügers* Arch. **10**. 557 (1875). — *M. Afanassiew* und *J. P. Pawlow: Pflügers* Arch. **16**. 123 (1878). — *J. P. Pawlow:* Ebenda. **17**. 555 (1878). — [1]) *Kudrewezki:* In.-Diss. St. Peterburg 1890. — *L. Popielski:* In.-Diss. St. Petersburg 1896; Zbl. f. Physiol. **10**. 405 (1896); **16**. 43 (1903); *Pflügers* Arch. **86**. 215 (1901). — [2]) Nach *L. K. Korovitzky* (J. of physiol. **57**. 215 [1923]) soll die Hemmung der Sekretion darauf beruhen, daß bei Reizung des N. vagus die Pankreasausführungsgänge mittels ihrer Muskulatur verschlossen werden. — [3]) *François-Frank* und *L. Hallion:* C. r. de la soc. de biol. **48**. 561 (1896). — [4]) *B. P. Babkin* und *Sawitsch:* Z. f. physiol. Chemie. **56**. 321 (1908). — *W. W. Sawitsch:* Zbl. f. d. ges. Physiol. d. Stoffw. **4**. 1 (1909).

abschnitten als wirksam, von denen aus mit Salzsäure eine Saftabgabe von Seiten der Pankreasdrüse erzielt werden kann. Extrakte aus der Schleimhaut des Ileums erwiesen sich als unwirksam. Die wirksamsten Auszüge erhält man aus der Schleimhaut des Duodenums und des obersten Teiles des Jejunums. Je weiter man sich in diesem vom Duodenum entfernt, um so weniger aktiv sind die Auszüge. Schließlich hört jede Wirkung auf.

Nun bestand die Möglichkeit, daß die Salzsäure als solche — bzw. eine Veränderung der Reaktion des Blutes u. dgl. — maßgebend für den Tätigkeitszustand der Pankreasdrüsenzellen sein könnte. Es zeigte sich jedoch, daß die Einspritzung von entsprechenden Salzsäuremengen ins Blut ohne jede Wirkung auf die Drüsenzellen blieb. *Bayliss* und *Starling*[1]), denen wir diese wichtigen Feststellungen verdanken, stellen sich vor, daß die Salzsäure einen in den Zellen der Schleimhaut der erwähnten Darmteile vorhandenen Stoff — genannt Prosekretin — in Freiheit setzt. Er geht in Form eines aktiven Stoffes — Sekretin — ins Blut über und entfaltet von diesem aus seinen Einfluß auf die Drüsenzellen der Pankreas. Wir hätten somit auch hier, wie beim Magen, eine humorale Übertragung eines Erregers der Drüsentätigkeit vor uns. Sekretin wirkt auch dann noch, wenn Tiere mit Atropin vergiftet sind. Es ist kochbeständig und zeigt keinen artspezifischen Charakter[2]).

Es fragt sich nun, ob Salzsäure[3]) allein die Sekretinbildung bewirkt. Sicher ist, daß Kohlensäure unwirksam ist, dagegen sind von Einfluß Phosphor-, Schwefel-, Milch-, Oxal-, Essig- und Zitronensäure[4]). Ganz besonders wirksam sind auch Seifen[5]).

Der Umstand, daß eine ganze Reihe von Stoffen, darunter auch solche, die unter normalen Verhältnissen nie im Darmkanal anwesend sind, die Abgabe von Pankreassaft bewirkt, muß bei der Aufstellung einer Theorie der Überführung der Drüsenzellen vom ruhenden in den tätigen Zustand berücksichtigt werden. Der Forscher prüft unter ganz bestimmten Bedingungen eine Möglichkeit nach der anderen. Er überträgt Ergebnisse von Versuchen am operierten Tiere und in Reagenzgläsern

---

[1]) *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* J. of physiol. 28. 330 (1902); **30**. 61 (1903). — Vgl. auch *L. Popielski: Pflüger*s Archiv. **86**. 215 (1901). — *E. Wertheimer* und *Lepage:* J. de physiol. et de pathol. génér. **2**. 689, 708 (1901). — *E. Zunz:* Arch. internat. de physiol. **8**. 181 (1909). — [2]) Die Annahme eines noch unbekannten Stoffes, der für bestimmte Darmabschnitte spezifisch sein soll, schien durch eine Reihe von Beobachtungen erschüttert. Man hatte gefunden, daß aus den verschiedensten Geweben Auszüge zu erhalten sind, die nicht nur die Pankreasdrüse, sondern auch andere Drüsen zur Sekretion bringen. Es gelang jedoch den Nachweis zu führen, daß diese Extrakte gefäßerweiternde Substanzen (Histamin=β-Imidazolyläthylamin) enthalten [*H. H. Dale* u. *P. P. Laidlaw:* J. of physiol. **41**. 318 (1910); **43**. 182 (1911). — *Barger* und *H. H. Dale:* J. of physiol. **41**. 499 (1911)], nach deren Wegnahme die Einwirkung auf Drüsenzellen ausbleibt. Vgl. hierzu *L. Popielski: Pflüger*s Archiv. **120**. 476 (1907); **121**. 239 (1907). — *L. Popielski* und *K. Panek:* Ebenda. **128**. 222 (1909). — *E. Zunz:* Arch. internat. de physiol. **8**. 181 (1909). — *Lalou:* Recherches sur la sécretine usw. Paris 1912. — *P. Divry:* Arch. intern. de physiol. **10**. 335 (1910). — *W. E. Dixon* und *P. Hamill:* J. of physiol. 28. 314 (1908). — *J. Derruaux:* Arch. intern. de physiol. **3**. 44 (1905/6). — [3]) In Frage kommt offenbar nur die freie und nicht die gebundene Salzsäure. — [4]) *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* l. c. — *L. Camus:* J. de physiol. et de pathol. génér. **4**. 1002 (1902). — [5]) Vgl. *C. Fleig:* C. r. de la soc. de biol. **55**. 1201 (1903). — Vgl. ferner *C. Delezènne* u. *E. Pozerski:* C. r. de la soc. de biol. **56**. 987 (1904). — *B. P. Babkin:* Arch. des sc. biol. **11**. Nr. 3 (1904). — *Gley:* C. r. de l'Ac. des sc. **151**. 345 (1910). — *B. P. Babkin* und *Jshikawa: Pflüger*s Archiv. **147**. 302 (1912).

auf den natürlichen Vorgang. Er läßt vielfach außer acht, daß Befunde unter Verhältnissen erhoben worden sind, wie sie unter normalen Umständen nie anzutreffen sind. Wir haben aus den bisherigen Darlegungen über die Sekretion der Verdauungssäfte den Eindruck gewonnen, daß die Tätigkeit der verschiedenen Arten von Drüsenzellen außerordentlich fein geregelt ist. Greifen wir in diesen empfindlichen Mechanismus ein, dann können leicht Befunde entstehen, die ganz abwegige Schlüsse im Gefolge haben. Ferner beobachten wir sehr oft, daß für einen Vorgang bestimmte Vorstellungen als die einzig in Frage kommenden bezeichnet werden. Zwei und mehr Ansichten kämpfen um die Vorherrschaft. Häufig ergibt sich dann, daß eine bestimmte Funktion durch mehrfache Einrichtungen gesichert ist. Von diesen Gesichtspunkten aus wollen wir uns nun an die Aufgabe machen, den Verlauf der Sekretion der Pankreasdrüsenzellen darzulegen.

Es wird Nahrung aufgenommen, gekaut und verschluckt. Frühzeitig erhält die Pankreasdrüse Impulse durch die sekretorischen Fasern des N. vagus und des N. sympathicus. Teils wirken als Bahnen, die den Reiz von der Peripherie nach dem in der Medulla oblongata gegebenen „Pankreassekretionszentrum“ leiten, solche mit, die von Erinnerungszentren der Großhirnrinde ausgehen, zum Teil kommen Sinnesnerven in Frage. Diese erste Anregung ist in quantitativer und offenbar auch zeitlicher Hinsicht nicht wesentlich. Bald tritt saurer Chymus aus dem Magen in das Duodenum über. Damit sind die Bedingungen zur fortgesetzten Anregung der Pankreasdrüsenzellen zur Sekretion gegeben. Wir wollen uns vorsichtig ausdrücken und erklären, daß durch die Salzsäure und andere Inhaltsstoffe des Chymus in der Duodenalschleimhaut und derjenigen der oberen Teile des Jejunums Bedingungen geschaffen werden, unter denen ein Stoff — Sekretin genannt — in das Blut übertritt. Es ist fraglich, ob eine unwirksame Vorstufe des Sekretins vorhanden ist. Es könnten jene Stoffe, wie z. B. die Salzsäure, das Sekretin auch aus einer Adsorptionsverbindung frei machen. Oder aber es wird die Durchlässigkeit der Zellen so beeinflußt, daß das vorher „gefangene“ Sekretin in die Blutbahn übertreten kann. Nun gelangt es zu den Pankreasdrüsenzellen und entfaltet in ihnen bestimmte Wirkungen. Die spezifische Beeinflussung der Pankreasdrüsenzellen könnte sehr wohl darauf beruhen, daß diese selbst einen Stoff enthalten, der mit dem Sekretin zusammen die Sekretionstätigkeit bedingt. In anderen Zellen kommt es zu keiner Wirkung, weil solche Stoffe fehlen. Es ist aber auch denkbar, daß die Pankreasdrüsenzellen für das Sekretin durchlässig sind, während anderen Zellarten diese Eigenschaft fehlt.

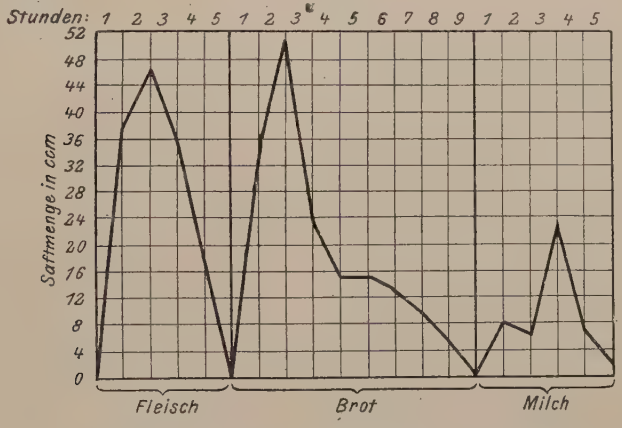
Nun fragt es sich, ob außerdem noch Reflexe in Frage kommen[1]), deren Perzeptionsstellen in der Darmschleimhaut liegen, und von denen aus die Erregung zur Medulla oblongata läuft, um dort auf den N. vagus bzw. N sympathicus umgestellt zu werden. Es kommen natürlich auch

---

[1]) Vgl. hierzu *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* l. c. — *E. Wertheimer:* C. r. de la soc. de biol. **54**. 472 (1902). — *Enriquez* und *Hallion:* Ebenda. **55**. 233 (1903). — *B. P. Babkin* und *W. W. Sawitsch:* Z. f. physiol. Chemie. **56**. 336 (1908). — *Hustin:* Annales et Bull. de la soc. roy. des sc. méd. de Bruxelles. **70**. 179 (1912). — *Modrakowski: Pflügers* Archiv. **114**. 486 (1906). — *Popielski:* l. c. — *C. Fleig:* C. r. de la soc. de biol. **55**. 293, 462 (1903); Zbl. f. Physiol. **16**. 681 (1903). — *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion. l. c. — *W. Mazurkiewicz: Pflügers* Archiv. **121**. 75 (1907).

kürzere Reflexbahnen z. B. zu den in der Nähe liegenden Ganglien in Frage. Es ist durchaus möglich, daß derartige Reflexe beständig entstehen, während sich Chymus im Darmkanal bzw. im Duodenum und Jejunum befindet. Es ist keine Beobachtung bekannt, die es ausschließt, daß unter normalen Verhältnissen neben den oben geschilderten reflektorischen Mechanismen noch andere nervöse Einrichtungen eine Rolle bei der Abgabe des Pankreassaftes spielen. Dazu kommt, daß Fett[1]) und Wasser[2]) die Sekretion der Pankreasdrüse anregen, ohne, soweit bis jetzt bekannt, Sekretinabgabe an die Bluthahn zu bewirken. Beim Fett besteht allerdings die Möglichkeit, daß es nicht selbst wirksam ist, sondern, daß entstehende Seifen das in Betracht kommende Reizmittel darstellen[3]). Es gibt übrigens auch hemmende Einwirkungen[4]). So hemmt z. B. Sodalösung.

Abb. 29.



Verlauf der Absonderung des Pankreassaftes nach Aufnahme von Fleisch, Brot und Milch. Entnommen: *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. J. Springer, Berlin 1914.

Man wird an die Möglichkeit mannigfaltiger Einflüsse auf die Pankreassaftabgabe denken müssen, wenn man die folgenden Ergebnisse anerkennen will. Es handelt sich darum, festzustellen, ob die Art der Nahrung Einfluß auf die Menge und die Zusammensetzung des abgesonderten Pankreassaftes hat. Nun haben wir bereits ganz allgemein festgestellt, daß der „Reflexspeichel" reich an Fermenten und an festen Bestandteilen ist, während der „Sekretin- bzw. Salzsäurespeichel" von beiden weniger enthält. Abb. 29 zeigt den Verlauf der Absonderung von Pankreassaft nach Fleisch-, Brot- und Milchaufnahme[5]). Sie läßt deutlich in Erscheinung treten, daß ebenso, wie wir das (S. 94) von der

[1]) *Dolinski:* In.-Diss. St. Petersburg 1894. — *Damaskin:* Verh. der Gesellsch. russ. Ärzte in St. Petersburg. 1895/6. — *B. P. Babkin* und *H. Ishikawa: Pflügers* Archiv. **147**. 324 (1912). — [2]) *B. P. Babkin:* Arch. des sciences biol. **11**. Nr. 3 (1904). — [3]) Nach *Anna Tonkich: Pflügers* Archiv. 206, 525 (1924). — [4]) *J. Wohlgemuth:* Berl. klin. Wschr. Nr. 2 (1907). — [5]) *Walther:* In.-Diss. St. Petersburg 1897. — Vgl. auch *B. P. Babkin:* Nachrichten der kaiserl. Mil. Med. Akad. **9**. 93 (1904). — *J. Wohlgemuth:* Berliner klin. Wschr. Nr. 2 (1907). — *B. P. Babkin* und *N. P. Tichomirow:* Z. f. physiol. Chemie. **62**. 468 (1909). *W. Mazurkiewicz: Pflügers* Archiv. **121**. 75 (1907). — *B. P. Babkin* u. *Sawitsch:* Z. f. physiol. Chemie. **56**. 341 (1908).

Sekretion des Fundussaftes erfahren haben, ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Saftabgabe, der Erreichung des Maximums und der gesamten Menge des abgesonderten Sekretes und der Art der Nahrung besteht. Auch die Eigenschaften des auf Verabreichung von Fleisch, Brot und Milch abgesonderten Saftes sind verschieden. Es bezieht sich das vor allem auch auf die Fermentwirkungen. Zwar ergaben sich keine Abstufungen der Art, daß eine bestimme Fermentart allein an Menge vorwog[1]), vielmehr waren alle Fermentwirkungen gleichmäßig gesteigert oder vermindert, wohl aber ergaben sich insofern Anpassungen, als nach Milchzufuhr die höchsten Fermentwirkungen vorhanden waren und bei Fleischaufnahme die geringsten.

Trifft es zu, daß die eben geschilderte Abhängigkeit der Tätigkeit der Pankreasdrüsenzellen von der Art der aufgenommenen Nahrung zurecht besteht, dann muß entweder die an das Blut abgegebene Sekretinmenge in Beziehung zur Sekretabgabe stehen, oder es müssen sonstige Vorkehrungen getroffen sein, die bewirken, daß die Drüsenzellen nicht in jedem Falle einer Anregung zur Sekretion in gleicher Weise folgen. Stellt man sich vor, daß der Sekretionsreiz die Resultante von chemischen Einflüssen und Nervenreizen (wobei auch über letztere chemische Erreger in Wirksamkeit gesetzt werden können, oder aber Milieuveränderungen z. B. durch Verschiebung von Ionengleichgewichten erfolgen) darstellt, dann läßt sich eine Anpassung der Sekretion an bestimmte Bedingungen leichter verstehen. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß eine solche Vorstellung nun auch die richtige ist!

Wir haben nunmehr die Tätigkeit der einzelnen für die Verdauung der zusammengesetzten organischen und anorganisch-organischen Nahrungsstoffe fermenthaltige Säfte liefernden Drüsen kennen gelernt. Bevor wir ihre Zusammenarbeit überblicken, müssen wir noch einer Flüssigkeit gedenken, die sich in das Duodenum ergießt, und die nach ihrer Bedeutung den Doppelnamen Sekret und Exkret erhalten hat. Es ist dies die Galle. Schon der Umstand, daß sie in den obersten Teil des Darmkanales abgegeben wird, läßt vermuten, daß sie beim Verdauungsvorgang eine bestimmte Rolle spielt. Sie nimmt insofern eine Sondersellung ein, als sie außer Diastase[2]) keine Fermente enthält[3]). Von ihren Funktionen wissen wir, daß sie einmal mittels der in ihr enthaltenen Gallensäuren die Lipase unter Bedingungen bringt, unter denen sie wirken kann. Die Galle spielt ferner eine bedeutsame Rolle als Lösungsmittel für schwer lösliche Verbindungen. Es gilt dies besonders für schwer lösliche Seifen. Ferner ist beobachtet worden, daß die Galle insbesondere durch ihren Gehalt an Gallensäuren die Resorption von Sterinen erleichtert[4]). Sie führt ferner dem Darminhalt Alkali zu und befördert damit die Abstumpfung der sauren Reaktion des aus dem Magen kommenden Chymus. Sie hilft dadurch mit, die Wirkung des Pepsins zu unterbrechen[5]) und Bedingungen herzustellen, die für die

---

[1]) Vgl. hierzu u. a. *E. S. London* u. *R. S. Krym:* Z. f. physiol. Chemie. **68**. 371 (1910). — [2]) Auch eine schwache proteolytische Wirkung soll vorhanden sein, doch steht das nicht eindeutig fest. — [3]) *A. Tschermak:* Zbl. f. Physiol. **16**. 329 (1903). — [4]) *R. Schönheimer:* Biochem. Zeitschr. **147**. 258 (1924). — [5]) *Bernt Lönnquist:* Skand. Archiv f. Physiol. **18**. 194 (1906). — *W. E. Ringer:* Arch. néerl. d. physiol. **3**. 349 (1919). — Vgl. hierzu die gegenseitige Ansicht von *L. Boulet:* C. r. de la soc. de biol. **82**. 1047 (1919). — *Carl Schwarz: Pflügers* Arch. **202**. 509 (1924).

Tätigkeit der Fermente des Pankreas- und Darmsaftes erforderlich sind. Die Galle soll ferner die Darmbewegung fördern [1]).

Nun enthält die Galle Produkte des Abbaus von Bestandteilen der roten Blutkörperchen. Sie ist gefärbt. Der Farbstoff — Bilirubin und seine Oxydationsstufen — stammt vom Blutfarbstoff, und zwar vom Hämochromogen bzw. Hämatin ab. Aus dem Gallenfarbstoff geht im Darmkanal durch Reduktion Urobilinogen hervor [2]). Ob dieser Verbindung eine Bedeutung bei der Verdauung zukommt, ist unbekannt. Ebenso wenig wissen wir, ob die übrigen Inhaltsstoffe der Galle nur auf dem Wege der Ausscheidung befindlich sind [3]), oder aber, was wahrscheinlicher ist, bei der Verdauung oder aber auch bei der Resorption der Verdauungsprodukte eine bedeutsame Rolle spielen. Einen gewissen Rückschluß auf eine eventuell innigere Beteiligung der Galle an im Darmkanal sich vollziehenden Vorgängen, mußte die Beantwortung der Frage geben, ob sie ohne jeden Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme fließt.

Zunächst ist hervorzuheben, daß bei der Galle die Bildung und die Ausscheidung aus den Zellen — Leberzellen — und die Abgabe an den Darm ganz getrennte Dinge sind. Bei allen Drüsenzellen, denen wir bis jetzt begegnet sind, bedeutete Sekretion zugleich Zufluß zum Verdauungskanal. Nun bereiten die Leberzellen fortgesetzt Galle. Sie geben diese ohne Zweifel auch fortwährend ab. Sie strömt in den Gallengangskapillaren größeren Ausführungskanälen zu und gelangt schließlich in den Hauptausführungsgang — Ductus choledochus. Bei den meisten Tieren findet sich noch ein besonderer Behälter für die Galle, die Gallenblase. Der Ductus choledochus ist gegen das Duodenum durch einen Sphinkter verschlossen. Die von den Leberzellen sezernierte Galle und die in das Duodenum sich ergießende sind nicht identisch. Die Galle ist zunächst ziemlich dünnflüssig, hellgelbrötlich gefärbt. Auf den Ausführungswegen und insbesondere in der Gallenblase erfährt sie Veränderungen Einerseits werden allerhand Produkte hinzugefügt — es schilfern Zellen der Auskleidung der Gallenwege ab, vor allen kommt es zu Sekretion von Schleim durch die Becherzellen —, andererseits findet eine Eindickung durch Wasserresorption statt. Sie vollzieht sich vor allem in der Gallenblase. Deren Inhalt ist bedeutend dunkler gefärbt als die Lebergalle. Die Blasengalle ist ferner viel visköser, mehr fadenziehend als die letztere.

Die folgende Tabelle zeigt den Unterschied in der Zusammensetzung der Leber- und Blasengalle [4]):

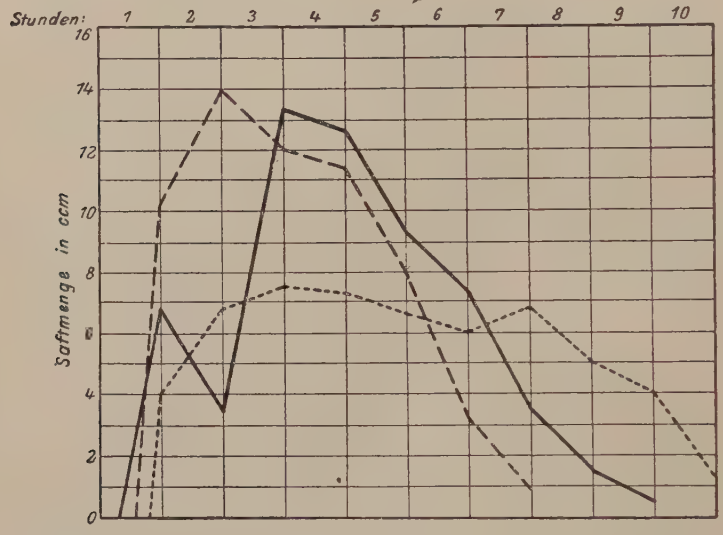
	Lebergalle	Blasengalle
Feste Stoffe	2·060	16·020
Wasser	97·940	83·980
Muzin und Farbstoff . .	0·276	4·438
Gallensaure Alkalien. . .	0·847	8·723
Taurocholat.	0·106	1·934

[1]) *v. Wittich: Pflügers* Arch. **6**. 181 (1872). — *Ellenberger* u. *Hofmeister:* A. f. wissensch. u. prakt. Tierhkd. **11**. 381 (1897). — [2]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXXIII. — [3]) Mit der Galle sollen größere Mengen von Kalzium den Organismus verlassen. Vgl. *E. Gillert:* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**. 539 (1924). — [4]) *Olaf Hammarsten:* Nova acta reg. soc. Upsala, Serie III. 1894. — Vgl. auch *H. Iwanaga:* Mitteil. aus der mediz. Fakultät der kaiserl. Kyushu-Univ. **7**. 1 (1923).

	Lebergalle	Blasengalle
Glykocholat	0·741	6·789
Fettsäuren aus Seifen	—	1·058
Cholesterin	0·078	0·870
Lezithin	0·028	0·141
Fett		0·150
Lösliche Salze	0·802	0·302
Unlösliche Salze	0·020	0·236

Kommt es zum Übertritt von Galle in das Duodenum, dann wird zunächst in der Hauptsache Blasengalle abgegeben [1]), dann folgt bei weiterer Sekretion ein Gemisch von Blasen- und Lebergalle, und schließlich

Abb. 30.



Gallenabgabe nach Genuß von ——— Milch, — — — Fleisch und ·····Brot.
Aus *B. P. Babkin:* Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. J. Springer, Berlin 1924.

kann es, wenn die Gallenabgabe längere Zeit in Gang ist, zur Abgabe von reiner Lebergalle in den Darm kommen.

Die Beobachtungen über das Einfließen von Galle in den Darm haben ergeben, daß in größeren Abständen kleine Gallenmengen ohne Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme abgegeben werden. Im übrigen besteht jedoch genau so eine Anpassung an mit der Nahrungszufuhr verbundene Bedingungen, wie bei der Sekretion des Fundus- und Pankreassaftes [2]). Nicht jede Nahrungsart bewirkt gleichmäßigen Gallenübertritt in das Duodenum. Milch, Fleisch und Brot unterscheiden sich in ihrer Wirkung schon durch die Länge der Zeit, die vergeht, bis es zum Gallenaustritt aus dem Ductus choledochus kommt [3]). Bei Genuß von Milch be-

[1]) Vgl. hierzu *A. Winkelstein:* Z. f. d. ges. exp. Med. **34**. 127 (1923). — [2]) *Bidder* u. *Schmidt:* Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel 1852. — *S. Rosenberg: Pflügers* Arch. **46**. 334 (1890). — [3]) *Bruno:* In.-Diss. St. Petersburg 1898. — *W. N. Boldyreff:* In.-Diss. St. Petersburg 1904. — Vgl. ferner *S. Okada:* J. of physiol. **49**. 457 (1915). — *G. W. Vollborth:* J. russ. de physiol. **1**. 68 (1917/18).

trägt die Latenzzeit 20 Minuten, bei Aufnahme von Fleisch vergehen 36 und bei Genuß von Brot 47 Minuten. Die Gallenabsonderung in das Duodenum hört mit dem Ende der Magenentleerung auf. Abbildung 30 gibt einen Einblick in den Verlauf der Gallenausscheidung nach Genuß von Milch, Fleisch und Brot[1]). Manche seiner Einzelheiten kann man aus der Erkenntnis heraus erklären, daß für die Gallenabgabe nur wenig Stoffe bekannt sind, die sie beeinflussen. Der mächtigste Erreger sind das Fett und seine Bausteine (wohl vor allem die Seifen) und die Abbaustufen aus Eiweiß. Verfüttert man Milch, dann tritt zunächst etwas davon in das Duodenum über. Es geschieht dies, ehe es zur Milchgerinnung im Magen kommt. Es gelangt so Fett in das Duodenum. Es wirkt als Reiz und bedingt das rasche Ansteigen der Gallenabsonderung. Dann vergeht einige Zeit, bis ein neuer Impuls kommt. Es ist dies dann der Fall, wenn der Magen Chymus mit Peptonen, Fetten und deren Spaltstücken durch den Pylorus entläßt.

Die mitgeteilten Ergebnisse sind fast ausschließlich aus Versuchen abgeleitet, die relativ kurze Zeiträume umfaßt haben. Wir werden bald erfahren, daß die Leber, je nach dem Ernährungszustand und der Art der zugeführten Nahrung charakteristische Veränderungen aufweist. Es besteht nun kein Zweifel, daß die Gallenbildung vom Funktionszustand der Leberzellen abhängig ist. Dieser steht wieder in Zusammenhang mit der Ernährung. Langfristige Versuche mit verschiedenartiger Nahrung machen es wahrscheinlich, daß den Kohlehydraten bei der Gallenbildung eine Rolle zukommt[2]).

Was nun den Mechanismus der Gallenabgabe anbetrifft, so steht fest, daß Nerveneinflüsse maßgebend sind. Der N. splanchnicus innerviert den Sphinkter der Choledochusmündung und auch die übrige Muskulatur der Gallenwege[3]). Reizt man ihn, dann kommt es zu Kontraktionen der mit glatter Muskulatur ausgestatteten Gallenwege und der Gallenblase. Der Ductus hepaticus und cysticus entbehren fast ganz der Muskulatur. Stark entwickelt ist sie in der Gallenblase. Der Ductus choledochus besitzt ebenfalls reichlich Muskelfasern. Wird der N. splanchnicus durchschnitten und sein zentrales Ende gereizt, dann tritt Erschlaffung der erwähnten Muskulatur ein. Reizung des zentralen Vagusstumpfes bewirkt Krampf der Gallenblase und der mit Muskulatur versehenen Teile der Gallenabführungskanäle unter Erschlaffung des Sphinkters. Es ist naheliegend, an einen Reflexvorgang zu denken, der die Funktion des Sphinkters und der übrigen Muskulatur beherrscht, und zwar sind die Perzeptionsstellen für die Reize ohne Zweifel im Duodenum gelegen. Erwähnt sei noch, daß Vagus und Sympathikus sich zum Plexus hepaticus vereinigen. Dieser umspinnt in Gestalt eines engmaschigen Netzes die Gallenausführungsgänge, die Art. hepatica und die Pfortader. Sowohl in diesem Geflecht als in der Wand der Gallengänge finden sich Ganglienzellen. Damit ist die Möglichkeit einer automatischen Auslösung von Bewegungsvorgängen in den Gallenwegen gegeben.

---

[1]) Vgl. *Klodnizki:* In.-Diss. St. Petersburg 1902. — [2]) *A. P. Winogradow: Pflügers* Arch. **207** (1924). — [3]) Vgl. *R. Oddi:* Arch. ital. de biol. 8. 317 (1887). Lo Sperimentale 1894. — *W. Hendrickson:* Anat. Anzeiger. 147 (1900). — *M. Doyon:* Arch. de physiol. norm. et path. 5. 678, 710 (1893). — *Karl Westphal:* Klin. Wsch. 3. 1105 (1924).

Eine Frage für sich ist, ob es Möglichkeiten gibt, die Tätigkeit der Leberzellen zu beeinflussen. Es scheint das der Fall zu sein, und zwar wird angenommen, daß Salzsäure sekretionserregend wirkt [1]). Der Mechanismus ihrer Wirkung steht noch nicht fest. Es ist an eine humorale Übertragung gedacht worden. Vielleicht ist auch hier ein Sekretin wirksam. Galle selbst soll „gallentreibend" wirken, d. h. es wird angenommen, daß ausgeschiedene Galle resorbiert und dann erregend auf Leberzellen einwirken soll [2]). Endlich wird auch resorbierten Eiweißabbaustufen (Aminosäuren) eine solche Wirkung zugeschrieben. Die Gallenbildung ist von der Durchblutung, d. h. von der Zufuhr von Material abhängig. Manche Beobachtungen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß die Leberzellen unter dem Einfluß von sekretorischen Nerven stehen, und zwar ist der N. vagus als der Sekretionsnerv angesprochen worden [3]). Leider fehlt die Möglichkeit, ruhende Zellen und tätige histologisch eindeutig zu unterscheiden und auf diesem Wege die Wirkung bestimmter Einflüsse auf die Sekretabgabe zu studieren [4]). Dazu kommt noch, daß wohl kaum ein anderes Organ im Aussehen der Zellen so sehr veränderlich ist, wie die Leber. Wir kommen auf diesen Umstand noch zurück.

Überblicken wir nun die der Sekretion der einzelnen Verdauungssäfte zugrunde liegenden Vorgänge, dann erkennen wir eine ganze Reihe von Einrichtungen, die wir als Selbststeuerungen auffassen können. Ohne unser Zutun greifen Reflexe und bestimmte Substanzen — Sekretine genannt — in fein abgestimmter Weise ein und bewirken, daß bis dahin ruhende Drüsenzellen in Tätigkeit geraten. Das abgegebene Sekret ist quantitativ und qualitativ auf die Art der Nahrung eingestellt. Speichel- und Fundusdrüsensekretabgabe werden in erster Linie von nervösen Impulsen beherrscht. Bedingte und unbedingte Reflexe regeln die Sekretion in erster Linie. Dazu kommen noch Erregungen, die vom Großhirn ausgehen — Erinnerungen und Vorstellungen, die Lust zur Nahrungsaufnahme (Appetit). Zentripetale Bahnen leiten von verschiedenen Sinnesorganen und -zellen aus Impulse nach dem entsprechenden Zentrum in der Medulla oblongata. Der Speichel fließt, und bald beginnen die Fundusdrüsen nach Ablauf der Latenzzeit zu sezernieren. Später kommen chemische Reize hinzu, die teils auf dem Wege von Reflexbogen, ihre Wirkung entfalten: zum Teil werden Stoffe mobil gemacht, die auf der Blutbahn den Drüsenzellen zugetragen werden und in diesen wahrscheinlich direkt einen Reiz auslösen. Tritt die Wirkung der „chemischen" Phase sowohl bei der Tätigkeit der Speicheldrüsen, wie bei derjenigen der Fundusdrüsen hinter der „reflektorischen" Phase stark zurück, so wandelt sich das Bild, wenn wir uns der Funktion derjenigen Drüsenzellen zuwenden, die ihr Sekret in den Darm ergießen. Schon bei der Pankreasdrüse hat die reflektorische Phase nicht mehr die entscheidende Bedeutung, wie z. B. bei den Fundusdrüsenzellen. Die chemische Phase tritt stark in den Vordergrund, und zwar beherrscht offenbar das Wechselspiel zwischen Salzsäure (und einigen anderen Stoffen) und Sekretin die Sekretabgabe. Nachdem auf dem Wege des Reflexes eine nur kurze

---

[1]) *W. W. Weinberg:* Verhandlungen der Gesellsch. russ. Ärzte zu St. Petersburg 1909/10. — *W. Bayliss* u. *E. Starling:* J. of physiol. **28**. 325 (1902). — *C. Fleig:* C. r. de la soc. de biol. **55**. 353 (1903). — [2]) Vgl. u. a. *Ernst Neubauer:* Biochem. Z. **146**. 480 (1924). — [3]) *L. Asher* und *N. Eiger:* Z. f. Biol. **66**. 229 (1916). — [4]) Vgl. dazu *R. Noël:* C. r. de l'Aad. des sc. **172**. 1379 (1921).

Zeit andauernde Sekretion eines an Fermenten und an festen Bestandteilen reichen Saftes vor sich gegangen ist, schließt sich die Abgabe des verdünnteren „Sekretin-Bauchspeichels“ an. Die Darmdrüschen sind ihrerseits ganz speziell auf lokale mechanische und gewiß auch chemische Reize eingestellt. Es ist von großem Interesse, daß je weiter die Drüsen vom Anfangsdarm entfernt sind, um so mehr der überragende Einfluß zerebraler und sympathischer, sekretorischer Bahnen abnimmt. Parasympathikus und Sympathikus sind, soweit unsere Kenntnisse reichen, nur für die Speicheldrüsen und die Fundusdrüsen von entscheidender Bedeutung.

Neben Drüsenzellen, die nur unter dem Einfluß bestimmter Reize von Zeit zu Zeit ihre äußere Tätigkeit ausüben, treffen wir im Verdauungskanal auf solche, die immer in Tätigkeit sind. Dahin gehören die Drüsen des Canalis egestorius (Pylorusgegend) des Magens, die *Brunner*schen Drüsen und die Leberzellen. Endlich sezernieren die Becherzellen in allerdings wechselndem Maße immer Schleim.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß uns noch lange nicht alle Wechselbeziehungen der Inhaltsstoffe der Nahrung zu den verschiedenartigen Drüsenzellen bekannt sind. Wir wissen z. B., daß Tiere nach einseitiger Ernährung mehr und mehr an Appetitlosigkeit und mangelnder Tätigkeit der Verdauungsdrüsen leiden. Es ist möglich, daß in erster Linie der Mangel einer psychischen Anregung zur Sekretion für die eingeschränkte bis eingestellte Sekretabgabe in Frage kommt. Man kann ferner auch an hemmende Einflüsse, hervorgerufen durch die Abneigung, eine bestimmte Nahrung aufzunehmen, denken. Der Umstand, daß z. B. Tauben, die im Gefolge der einseitigen Ernährung mit geschliffenem Reis mehr und mehr die Nahrungsaufnahme verweigern, nach Eingabe von Auszügen aus Hefe oder Kleie wieder Appetit zeigen, deutet darauf hin, daß bestimmten, noch unbekannten Stoffen (Vitaminen) der Nahrung eine bestimmte, noch nicht klar abgrenzbare Funktion bei der Anregung zur Sekretabgabe zukommt[1]). *Bickel*[2]) hat aus Pflanzen (Spinat u. dgl.) Extrakte bereitet, die safttreibend auf die Pankreasdrüse einwirken.

Von großer Bedeutung sind ferner auch die Einflüsse, die vom Darmkanal aus auf den Magen, die Pankreasdrüse und sicher auch auf die Leber einwirken. Es finden sich zwischen dem Funktionszustand der einzelnen Drüsen und den durch ihre Sekrete verursachten Bedingungen sicher eine große Anzahl von Wechselbeziehungen noch unbekannter Natur. Nur die harmonische Zusammenarbeit aller in Frage kommenden Beziehungen und Bedingungen ermöglicht das lückenlose Eingreifen eines bei der Verdauung beteiligten Vorganges in den anderen.

Parallel mit dem Abbau der zusammengesetzten organischen Nahrungsstoffe im Darmkanal unter der Wirkung der einzelnen Fermente vollzieht sich die Resorption[3]). Der Chymus ist in dünner Schicht auf einer sehr großen Oberfläche ausgebreitet. Die zahlreichen Falten (Plicae circulares Kerkringi), Zotten (Villi intestinales) bedingen eine außerordentlich starke Vergrößerung der Oberfläche des Darminnern (vgl. hierzu Abb. 31). Ungezählte Blutkapillaren sorgen für eine reiche Durchblutung der gesamten Darmschleimhaut. Auch Lymphbahnen (Chylusgefäße)

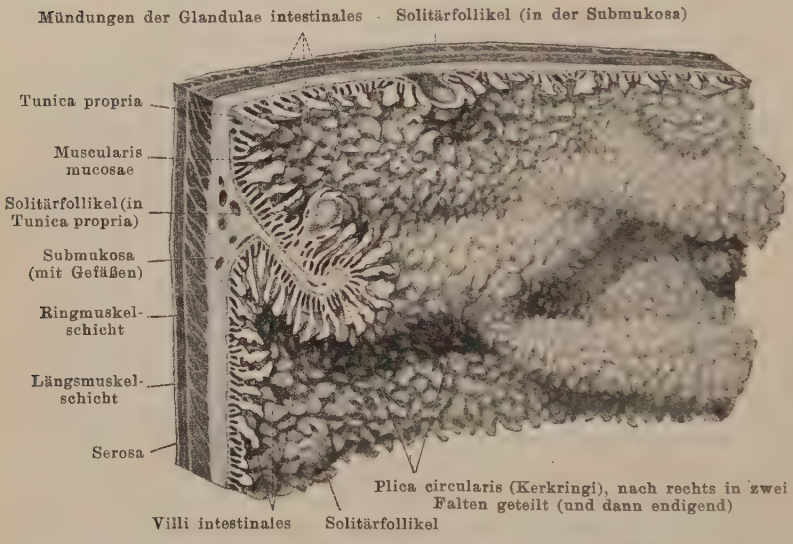
---

[1]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXII. — [2]) *A. Bickel:* Berliner klin. Wochenschr. 1917. — *K. Schimizu:* Biochem. Z. **149**. 556 (1924). — [3]) Vgl. hierzu Bd. II, Vorlesung XI.

sind reichlich vertreten. Von größtem Interesse ist das Vorhandensein von Anhäufungen von lymphatischem Gewebe in der Schleimhaut des Dünndarmes. Wir finden in der Lamina propria teils einzelne Follikel (Solitärfollikel), teils lymphoides Gewebe in größerer Ausdehnung (*Peyer*sche Plaques). Die letztere Form findet sich erst im unteren Teil des Jejunums. Auch das Ileum besitzt sie. Am stärksten vertreten ist das lymphoide Gewebe im Processus vermiformis. Neben vielen Solitärfollikeln findet sich eine Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dem lymphoiden Gewebe eine bedeutsame Rolle beim Verdauungs- und Resorptionsvorgang zukommt. Es spricht manches dafür, daß Lymphozyten in den Darminhalt einwandern und vielleicht durch Abgabe von Fermenten beim Abbau be-

Abb. 31.



Stück der Dünndarmwand, bei Betrachtung mit dem stereoskopischen Mikroskop, Schnittflächen nach mikroskopischen Schnitten ergänzt.
Entnommen: *H. Braus*, Anatomie des Menschen. 2. Bd. J. Springer, Berlin 1924.

stimmter Nahrungsstoffe mitwirken. Es ist wohl möglich, daß ihnen das Erepsin entstammt, und dieses gar nicht primär im Darmsaft enthalten ist. Manche Beobachtung macht es ferner wahrscheinlich, daß die Lymphozyten am Stofftransport beteiligt sind. Bei Verabreichung von Eisen und auch dann, wenn eisenhaltige Nahrung aufgenommen wird, beobachtet man mit Eisenteilchen beladene Lymphozyten in der Darmwand. Gewiß nehmen sie auch noch andere und vor allem schwer lösliche Produkte auf. Vielleicht spielen sie auch bei Synthesen in der Darmwand und vor allem bei der Fettsynthese eine Rolle. Endlich nehmen sie vielleicht den Kampf mit Darmbakterien auf und schränken deren Wirkung ein. Sie machen vielleicht auch manchen, der Tätigkeit von Mikroorganismen entstammenden Stoff durch Abbau oder Kuppelung unwirksam. Es klafft hier noch eine sehr große Lücke! Man wird in Zukunft der Funktion des lymphoiden Gewebes mit seiner Fähigkeit große Mengen von Zellen hervorzubringen

mehr Aufmerksamkeit widmen müssen. Manches Rätsel, das zur Zeit die Verdauungsvorgänge im Darmkanal und vor allem auch das Wesen der Resorptionsvorgänge umgibt, findet vielleicht seine Lösung, wenn man den anatomischen Bau der Darmwand mit all seinen Einrichtungen mehr berücksichtigt. Es ist bis jetzt noch nicht geglückt, die Verdauungsvorgänge in vollem Umfang quantitativ und qualitativ und vor allem auch im zeitlichen Ablauf im Reagenzglas nachzuahmen. Es bleibt noch ein sehr wichtiges Problem zu lösen übrig, nämlich die Chymuserzeugung nachzuahmen! In ganz kurzer Zeit ist ein Nahrungsmittel in eine Masse verwandelt, die zumeist nicht ohne weiteres erraten läßt, woraus sie entstanden ist. Gewiß spielen dabei Mikroorganismen eine bedeutsame Rolle. Ihre Menge und ihre Arten wechseln mit dem Milieu, das der Chymus darbietet, und seine Zusammensetzung hängt wieder auf das engste mit der Art der Nahrung und auch mit dem Verlauf der Verdauung zusammen. Die Darmbewohner leben auf dem Chymus als ihrem Nährboden und bilden dabei manches Produkt, das von gewissen Konzentrationen an für den Organismus schädliche Wirkungen entfalten kann (Phenol, Kresol, Indol, biogene Amine, wie Histamin, Kadaverin, Putreszin usw.)[1]. Durch Kuppelung mit Schwefelsäure und Glukuronsäure werden Verbindungen erzeugt, die erst in viel höheren Konzentrationen als die nicht gepaarten Produkte giftige Wirkungen zeigen. Von großer Bedeutung ist die Darmflora, d. h. bestimmter Anteile davon, für die Aufschließung der Zellulose. Es kommt dabei zur Bildung von Gasen (Methan, Wasserstoff)[2].

Eine bedeutsame Rolle spielen bei der Aufsaugung von Chymusbestandteilen ohne Zweifel die Zotten mittels ihrer Muskulatur. Glatte Muskelfasern gehen von der Muskelschicht der Submukosa aus und verlaufen längs des in den Zotten vorhandenen zentralen Lymphraumes. Daneben finden sich noch ringförmig verlaufende Fasern. Die Zotten werden durch die Tätigkeit der genannten Muskelzellen in der Längs- und auch Querrichtung verkürzt. Es wird dadurch ein Druck auf den Inhalt des Lymphraumes ausgeübt. Es kommt zu einer Entleerung, und zwar in der Richtung nach dem Lymphgefäßnetz der Submukosa. Klappen in den Lymphgefäßen wirken als Ventile und verhindern das Zurückströmen des Chylus — so wird der resorbierte Darminhalt genannt — nach dem Darme. Entfaltet sich die Zotte nach Aufhören der Muskelkontraktion wieder, dann kommt es zu einer Ansaugung von Chymusbestandteilen. Man kann die eben beschriebene Tätigkeit der Zotten mit einer Druck- und Saugpumpe vergleichen. Sicherlich kommen auch der Darmperistaltik, der Pendelbewegung, dem mit der Atemtätigkeit wechselnden intraabdominalen Druck eine Bedeutung bei der Weiterbeförderung von in die Darmwand übergetretenen Chymusbestandteilen zu. Es wird in kurzer Zeit eine sehr große Arbeit bewältigt! Ein erwachsener Mensch nimmt im Tage von der Darmwand aus rund 70—100 *g* Eiweiß, 50 *g* Fett, 4—500 *g* Kohlehydrate, dazu Mineralstoffe und Wasser auf! Die gesamte resorbierende Fläche ist zu 4—5 m^2 berechnet worden.

Bei der Resorption spielen Diffusionsvorgänge eine bedeutsame Rolle[3]. Es handelt sich um ein Wandern von Stoffen vom Orte des höheren Druckes

---

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXV. — [2]) Vgl. Bd. II, Vorlesung V. — [3]) Vgl. hierzu Bd. II, Vorlesung XI.

zu einem solchen niederen Druckes. Es müssen jedoch noch zahlreiche Einrichtungen besonderer Art vorhanden sein, die uns noch ganz ungenügend bekannt sind. Zunächst spielt die Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten eine entscheidende Rolle. Die Darmwand verhält sich nicht wie eine einheitliche Membran. Der Umstand, daß leicht diffundierbare Stoffe, wie z. B. Rohrzucker, nicht zur Aufnahme gelangen, während ihre Abbaustufen — beim Rohrzucker Glukose und Lävulose — leicht resorbiert werden, zeigt, daß es nicht nur darauf ankommt, daß bei der Verdauung aus im kolloiden Zustand befindlichen Produkten diffundierbare hervorgehen, vielmehr ist ausschlaggebend, daß Verbindungen entstehen, die jene Eigenschaften besitzen und zugleich in ihrer Struktur und Konfiguration jene Bedingungen erfüllen, die für das Durchdringen jener Zellgrenzschichten, die das Darmrohr im Inneren auskleiden, erforderlich sind. Vielleicht wird man späterhin erkennen, daß die Löslichkeit der hydratisierten Produkte in den Zellgrenzschichten für ihre Aufnahme von seiten bestimmter Zellen maßgebend ist. Vielleicht entsteht auch intermediär eine Bindung zwischen resorbierbarem Stoff und Zellinhaltsstoffen. Interessant ist, daß nach Feststellungen von *London*[1]) für jeden Baustein der zusammengesetzten Nahrungsstoffe die Geschwindigkeit der Resorption etwas Spezifisches zu sein scheint.

Die Wechselbeziehungen zwischen dem Fortschreiten der Verdauung und der Resorption müssen außerordentlich feine sein. Es vollzieht sich eine Selbststeuerung in größtem Ausmaße. Während der Resorption findet ein beständiges Fließen von Nahrungsstoffen in die Wurzeln der Lymphbahnen und in die feinsten Ausläufer der Blutgefäße hinein statt. Von da aus gelangen die Stoffe mehr oder weniger verwandelt in den allgemeinen Kreislauf. Während die Fettstoffe im wesentlichen den Lymphweg bevorzugen, was vielleicht auf eine bedeutungsvolle Mitarbeit der Lymphozyten bei der Synthese von Fett aus den aufgenommenen Bausteinen (Glyzerin und Fettsäuren) hinweist, gelangen die übrigen Chymusbestandteile zunächst mit dem Blutstrom zur Leber.

---

[1]) *E. S. London, N. Kotschneff, M. P. Kalmykoff, N. J. Schochor* u. *T. Abaschydze: Pflügers* Arch. **205**. 482 (1924).

Vorlesung 7.

Die Funktionen der Leber und der Milz.

Wir haben bereits des Umstandes gedacht, daß nur wenige der aus dem Darmkanal resorbierten Produkte dem Blutkreislauf unter Umgehung der Leber auf der Lymphbahn (Ductus thoracicus) zugeführt werden, vielmehr schlagen die meisten davon direkt den Blutweg ein und passieren, ehe sie dem allgemeinen Blutstrom übergeben werden, das erwähnte Organ. Diese mächtige Drüse verrät uns durch ihren Bau eine ganze Reihe ihrer Funktionen. Wie bedeutungsvoll diese für den Organismus sind, geht daraus hervor, daß ihre völlige Ausschaltung von Säugetieren nur für ganz kurze Zeit ertragen wird[1]). Vögel überleben die Wegnahme der Leber länger als diese, und zwar deshalb, weil bei ihnen eine Gefäßverbindung — genannt *Jakobson*sche Anastomose — zwischen der Pfortader und der Vena renalis advehens vorhanden ist. Eine wichtige Funktion der Leber haben wir bereits besprochen, nämlich die Bildung der Galle. Sie erfolgt in den Leberzellen. Uns interessiert hier, von welchem Material diese bei der Bildung der spezifischen Gallenbestandteile ausgehen. Solche sind der Gallenfarbstoff und die Gallensäuren. Von dem ersteren wissen wir, daß er aus der eisenhaltigen Komponente des Blutfarbstoffes hervorgeht. Hämochromogen bzw. dessen Sauerstoffverbindung Hämatin wird unter Abspaltung von Eisen über Hämatoporphyrin in Bilirubin verwandelt.

Es fragt sich nun, woher die Leberzellen das genannte Ausgangsmaterial zur Bilirubinbildung beziehen. Es steht fest, daß sie kein Hämochromogen aufbauen, vielmehr ist die Quelle für dieses der Farbstoff von roten Blutkörperchen[2]). In den Leberzellen müssen Bedingungen gegeben sein, unter denen beständig rote Blutkörperchen zur Einschmelzung gelangen. Es findet Hämolyse statt. Es wird vielfach angenommen, daß besondere, innerhalb der Wand der Blutkapillaren der Leberläppchen befindliche Zellen, genannt *Kupffer*sche Sternzellen, unter anderem die Aufgabe haben, Trümmer aus roten Blutkörperchen aufzunehmen und zu verwandeln[3]).

---

[1]) Nach vorhergehender Anlegung einer Anastomose zwischen Pfortader und Vena cava inferior (*Eck*sche Fistel) lebten Hunde $1^1/_2$—8 Stunden. Vgl. *A. Perroncito:* Rif. med. **36**. 830 (1920). — Vgl. auch *F. C. Mann:* Americ. J. of the med. science. **161**. 37 (1921). — [2]) Vgl. hierzu Bd. I, Vorlesung XXXIII. — Ferner *G. H. Whipple:* Arch. of internal. med. **29**. 713 (1922). — [3]) *Mc Nee:* J. of pathol. and Bact. **18**. (1914). — *L. Aschoff:* Klin. Wsch. **3**. 961 (1924). — Vgl. ferner *G. Lepehne:* Münch. med. Wsch. Nr. 23 (1919); Beitr. zur path. Anat. und z. allg. Path. **64**. 55 (1917); **65**. 163 (1918). Beide Arbeiten enthalten ausführliche Literaturangaben. — *Eppinger:* Die hepatolienalen Erkrankungen. J. Springer, Berlin 1921.

Vielleicht findet in ihnen die Gallenfarbstoffbildung statt[1]). Es ist nicht unwahrscheinlich, daß den Leberzellen mit dem Blut von anderen Organen, z. B. von der Milz[2]) aus, Vorstufen für die Gallenfarbstoffbildung zugeführt werden[3]). In jedem Falle ist das Hämoglobin, der Blutfarbstoff, das erste Ausgangsmaterial. Aus dieser wichtigen Tatsache erhellt, daß beständig im Organismus rote Blutkörperchen zugrunde gehen, und da ihre Zahl nicht abnimmt, so steht der Zerstörung von solchen eine entsprechende Neubildung gegenüber. Unter gewöhnlichen Verhältnissen dürfte die Ausscheidung des Gallenfarbstoffes auf die Leberzellen beschränkt sein, so daß, falls andere Wege des Abbaus von Hämochromogen nicht in Frage kommen, und ferner eine Rückresorption von Gallenfarbstoff aus dem Darm und seine Wiederausscheidung keine größere Rolle spielt[4]), aus der in einem bestimmten Zeitabschnitt mit der Galle zur Ausscheidung gelangenden Menge an Gallenfarbstoff berechnet werden kann, wieviele rote Blutkörperchen zu deren Bildung verwendet worden sind. Wir wissen wieviel Hämochromogen einer bestimmten Gallenfarbstoffmenge entspricht. Es ist uns ferner bekannt, wieviel Hämochromogen ein Gramm Hämoglobin liefert. Endlich kennen wir den Gehalt eines roten Blutkörperchens an Blutfarbstoff. Man hat festgestellt, daß der Mensch im Tage etwa $0{\cdot}5\,g$ Gallenfarbstoff ausscheidet. Dieser Menge entsprechen etwa $12{\cdot}5\,g$ Oxyhämoglobin[5]).

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß bei der Aufnahme von tierischer Nahrung stets mehr oder weniger Blutfarbstoff vom Darme aus zugeführt wird. Ferner sei darauf hingewiesen, daß der Blattfarbstoff Chlorophyll in seiner ganzen Struktur eine große Ähnlichkeit mit derjenigen des Blutfarbstoffes aufweist[6]). Inwieweit die Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen in Zusammenhang mit Produkten steht, die diesen vom Darm aus zugeführt werden, bleibt noch aufzuklären. Irgendwo müssen die betreffenden Verbindungen im Organismus zur Verwendung kommen. Der Umstand, daß aus Hefezellen Porphyrin isoliert werden konnte, und ferner auch in der Milch solches vorkommt[7]), läßt vermuten, daß die bisherige Annahme eines eng in sich geschlossenen Zusammenhanges von Blutfarbstoff bzw. der Komponente Hämatin und Bilirubin zwar zutrifft, jedoch nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse vielleicht in den folgenden Richtungen ergänzt werden muß. Einmal könnten Porphyrine in Beziehung zum Gallenfarbstoff stehen, die nicht direkt aus Hämatin entstanden sind, sondern in Beziehung zu entsprechenden Derivaten der Nahrung stehen. Ferner baut der Organismus vielleicht selbst Porphyrine für bestimmte Aufgaben auf. Möglicherweise enthält jede Zelle Verbindungen des genannten Typus. Endlich besteht die Möglichkeit des Abbaus von Hämatin über Porphyrine, wobei es nicht zur Bildung von

---

[1]) Vgl. die gegenteilige Meinung z. B. bei *E. Greppi:* Hämatologica. **4**. 453 (1923). — [2]) Über Beziehungen der Milz zur Leber, vgl. *L. Silvestrini:* Arch. ital. di chir. **2**. 165 (1920). — [3]) Die Milz soll selbst Bilirubin bilden können: *A. A. H. van den Bergh* u. *J. Snapper:* Berliner klin. Wsch. **52**. 1081 (1915). — *Z. Ernst* u. *Szappanyos:* Klin. Wsch. **1**. 641 (1922). — [4]) *G. O. Broun, Ph. D. M. Master* und *P. Rous:* J. of experim. med. **37**. 733 (1923). — [5]) *E. H. Goodmann: Hofmeisters* Beitr. **9**. 91 (1907). — *Th. Brugsch* u. *K. Retzlaff:* Z. f. exper. Path. u. Ther. **11**. 508 (1912). — [6]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXXIII; ferner *Hans Fischer* u. *J. Hilger:* Z. f. physiol. Chemie. **140**. 223 (1924). — [7]) *H. Fischer* u. *J. Hilger:* Z. f. physiol. Chemie. **138**. 49 (1924). — *H. Fischer* u. *H. Fink:* Z. f. physiol. Chemie. **140**. 57 (1924).

Gallenfarbstoff kommt, d. h. es gibt vielleicht mehr als einen Weg des Abbaus des Hämatins. Einstweilen sind die Zusammenhänge der einzelnen in ihrer Struktur mit dem Hämatin mehr oder weniger nah verwandten Verbindungen mit diesem und dem Bilirubin biologisch noch unaufgeklärt.

Eine Frage von grundlegender Bedeutung ist die nach der Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes. Es galt als feststehender Befund, daß der Leber allein die Umwandlung von Hämochromogen bzw. Abbaustufen aus diesem in Bilirubin zukomme. Es gibt jedoch ohne Zweifel auch eine extrahepatogene Gallenfarbstoffbildung [1]), ja es fehlt nicht an Beobachtungen, die darauf hinweisen, daß den Leberzellen beständig Bilirubin oder eine diesem nahe verwandte Verbindung vom Blute aus zur Ausscheidung übergeben wird [2]). So wurde festgestellt, daß bei Hunden nach Entfernung der Leber ein gelber Farbstoff im Blutplasma auftritt, der in der Haut, im Fettgewebe usw. zur Ablagerung kommt, d. h. es entsteht ein dem Ikterus (vgl. weiter unten) ähnliches Bild [3]). Es bleiben somit als Produkte einer spezifischen Tätigkeit der Leberzellen, d. h. einer ausschließlich ihnen zukommende Funktion, soweit die Gallenbildung in Frage kommt, nur die Gallensäuren [4]).

Die Gallensäuren sind Verbindungen zusammengesetzter Natur [5]). Sie enthalten einen Baustein, der in Beziehung zu Aminosäuren steht, nämlich Glykokoll oder Taurin und einen weiteren der höchstwahrscheinlich aus Cholesterin gebildet wird. Das Taurin leitet sich von Zystein ab. Glykokoll enthalten die Glykochol- und die Glykodesoxycholsäure, während Taurin Baustein der Taurochol- und Taurodesoxycholsäure ist. Endlich ist noch eine Lithocholsäure aufgefunden worden, die ihrerseits wieder mit Glykokoll bzw. Taurin gekuppelt sein dürfte. Beim Abbau der Chol-, Desoxychol- und der Lithocholsäure einerseits und dem des Cholesterins sind engste Strukturbeziehungen zwischen allen diesen Verbindungen festgestellt worden [5]).

Cholesterin können die Leberzellen aus dem Blute beziehen. Es findet sich im Plasma teils frei, teils mit Fettsäuren esterartig gebunden. Auch die Blutkörperchen enthalten Cholesterin. Die übrigen Gallenbestandteile können alle von abgebauten roten Blutzellen herstammen. Die Galle ist wahrscheinlich in ihrer Gesamtheit das Ergebnis der Auflösung solcher Zellen unter teilweiser Neubildung von Verbindungen.

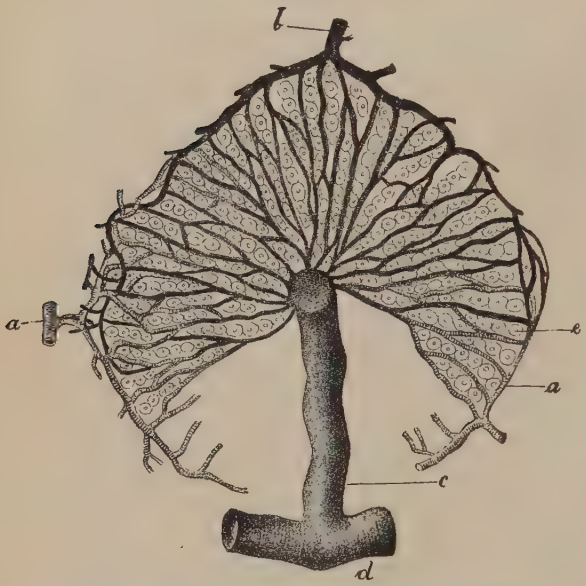
Kommt es zur Störung des Abflusses der Galle — z. B. durch Anschwellung der Schleimhaut in den Ausführungswegen oder durch Verlegung des Ductus hepathicus oder choledochus von außen oder durch Verschluß des letzteren durch einen Gallenstein — dann treten ganz charakteristische Erscheinungen auf. Die Galle wird weiter gebildet und von

---

[1]) Vgl. *A. A. van den Bergh:* Der Gallenfarbstoff im Blute. Leiden und Leipzig 1918. — Vgl. auch *A. A. Hymans van den Bergh* u. *J. Snapper:* Berliner klin. Wsch. Nr. 42 (1915). — *L. Zoja:* A. di patol. e clin. med. **2**. 117 (1923). — [2]) Über Bilirubinbildung im Blute vgl. u. a. *Ch. M.* u. *M. B. Jones:* Arch. of int. med. **37**. Nr. 5 (1923). — *G. H. Whipple* und *Hooper:* J. of experim. med. **17** (1913). — *Leschke:* Deutsche med. Wsch. 276 (1921). — *E. H. Oppenheimer:* Bull. of Johns Hopkins hosp. **35**. 155 (1924). — [3]) *F. C. Mann, J. L. Bollmann* u. *Thomas B. Magath:* Americ. J. of physiol. **69**. 393 (1924). — Vgl. die gegenteiligen Angaben bei *Mc. Nee B. Prusik:* J. of pathol. and bact. **27**. 95 (1924). — [4]) Vgl. *Kuffrath:* A. f. (Anat. u.) Physiol. 92 (1880). — [5]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XII.

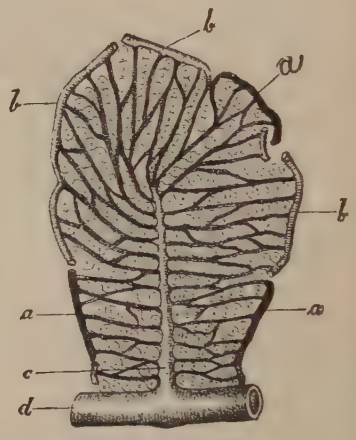
den Leberzellen abgegeben, ohne daß eine Fortleitung nach dem Darme möglich ist. In diesem Falle geht die Galle zunächst auf dem Wege der Lymphbahnen in das Blut über. Später erfolgt der Übertritt in die Blutbahn offenbar auch direkt. Das Blut führt nun neben nicht spezifischen Gallenbestandteilen Gallensäuren und Gallenfarbstoff mit sich. Der letztere wird bald sichtbar, indem er einerseits im Harn erscheint und andererseits sich in der Haut, den Schleimhäuten, der Intima der Blutgefäße, im Fettgewebe usw. ablagert. Es tritt die sogenannte Gelbsucht (Ikterus) auf. Schüttelt man den Harn, dann zeigt er einen gelben Schaum. Streut man auf normalen Harn Schwefelblumen, dann bleiben diese an seiner Oberfläche liegen, sie sinken jedoch infolge Änderung der Oberflächen-

Abb. 32.



Querschnitt durch ein Leberläppchen (schematisch); *a* und *b* Interlobulärgefäße (Pfortader und Arterie); *c* Zentralvene; *d* Sublobularvene; *e* Leberzellen.

Abb. 33.



Längsschnitt durch ein Leberläppchen (schematisch); *a* und *b* Vasa interlobularia (Arterie und Pfortader); *c* Vas centrale; *d* Vas sublobulare.

Aus *W. Ellenberger* und *A. Scheunert:* Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. Paul Parey, Berlin 1910.

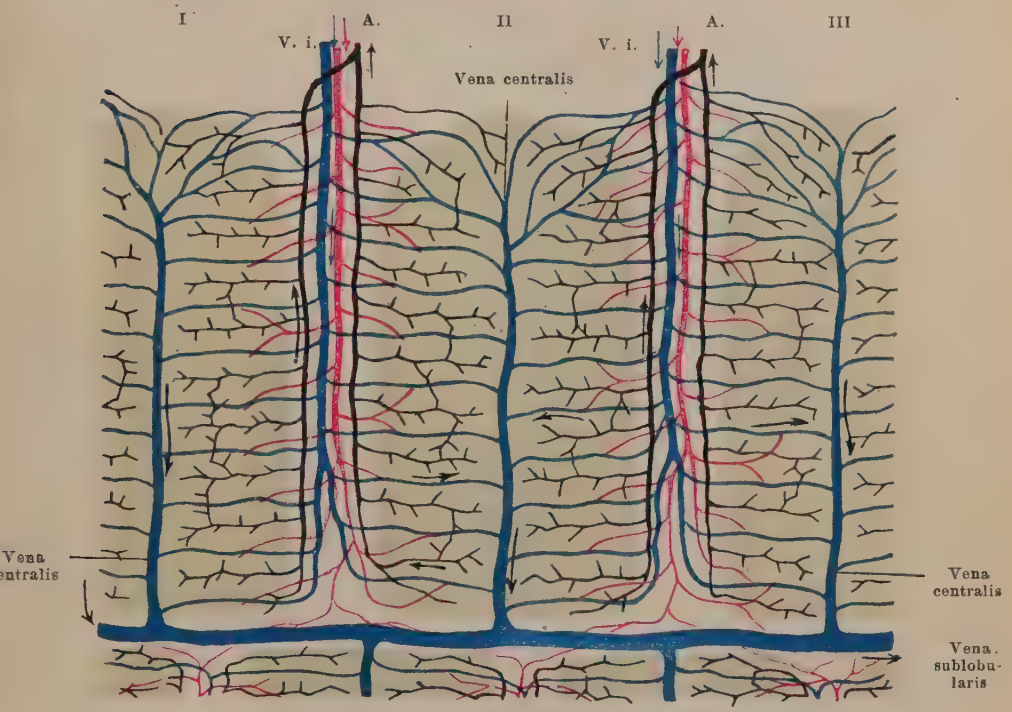
spannung unter, wenn Ikterus vorhanden ist, d. h. Gallenbestandteile in den Harn übergetreten sind. Die Anwesenheit der Gallensäuren im Blute bewirkt, daß die Tätigkeit des Herzens im Sinne einer Verlangsamung der Schlagfolge beeinflußt wird. Die Zahl der Pulsschläge verringert sich.

Ein Verständnis der Leistungen der größten Drüse unseres Organismus ist nur bei genauer Kenntnis ihres Baues möglich [1]). Wie schon mehrfach betont, strömt das vom Darme kommende venöse Blut aus ungezählten kleinsten und kleinen Gefäßen in die Pfortader. Diese tritt am Hilus der Leber in dieses Organ ein und verzweigt sich dendritisch in immer feinere Zweige. Es bilden sich zwischen den sog. Leberläppchen

[1]) Vgl. hierzu u. a. *W. Pfuhl:* Z. f. die ges. Anat. Abt. I. Z. f. Anat. und Entwickl.-Gesch. **66**. 361 (1922).

im Bindegewebe eingebettet verlaufende Gefäße, genannt Venae interlobulares, von denen aus Kapillaren zentralwärts ziehen (vgl. hierzu Abb. 32 und 33). Durch zahlreiche Anastomosen sind diese feinen Kapillaren zu einem Netz verknüpft, zwischen dessen Maschen die Leberzellen sitzen. In der Achse jedes einzelnen Leberläppchen vereinigen sich die Kapillaren zu einem einzigen Gefäß, Vena centralis genannt. Diese Zentralvenen münden in Sammelgefäße — Venae sublobulares, die ihrerseits in der Vena hepatica ihre Fortsetzung finden. Aus ihr ergießt sich das Blut in die Vena cava inferior. In den geschilderten Gefäßverlauf

Abb. 34.



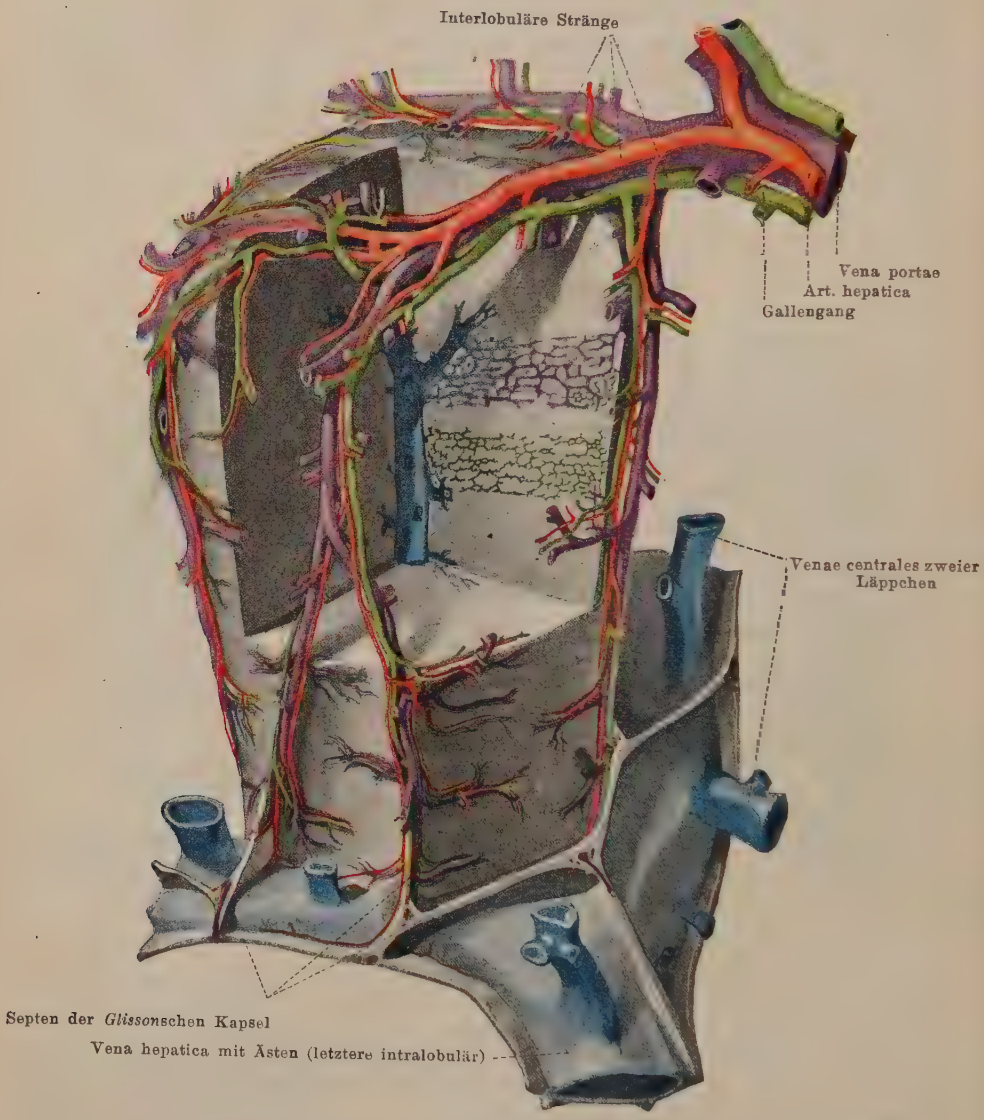
Schema der Leber. Es sind drei Läppchen (I, II, III) zu sehen. Die Gallenwege sind schwarz, die Arterien rot und die Venen blau dargestellt. V. i. = Vena interlobularis. A. = Ausführungsgang. Die Pfeile deuten die Richtung des Kreislaufes an.

Aus *L. Szymonowicz* und *K. Krause:* Lehrbuch der Histologie. Kurt Kabitzsch, Leipzig 1924.

greift ein zweites Gefäßgebiet ein. Die Leberzellen würden, wenn sie ausschließlich auf die Blutzufuhr von der Pfortader aus angewiesen wären, Mangel an einem sehr wichtigen Nahrungsstoff leiden, nämlich an Sauerstoff. Die Pfortader führt ausschließlich sauerstoffarmes Blut. Die Leber erhält durch die Leberarterie sauerstoffreiches, arterielles Blut. Ihre Zweige begleiten zunächst die Pfortaderäste und versorgen deren Wände mit Blut und damit mit Nahrungsstoffen. Schließlich gehen Kapillaren aus immer weiteren Verzweigungen hervor, die von der Peripherie der Leberläppchen aus in Kapillaren der Pfortader übergehen (vgl. Abb. 34). Damit wird die Arteria hepatica auch Quellgebiet für die Lebervene.

Aus dieser Darlegung geht klar hervor, daß die Leber von zwei Seiten Blut empfängt: einmal aus dem allgemeinen großen Kreislauf

Abb. 35.



Läppchen aus der Leber des Schweines. Lobulus simplex. Wachsplattenmodell der Blutgefäße von *A. Vierlung*. Pfortader rotviolett, Lebervenen blau, Gallengänge grün. Ein Leberläppchen ist plastisch wiedergegeben. Keilförmiger Ausschnitt mit schematisch eingetragenen Netzen der hinteren Gallenkapillaren und Blutgefäßkapillaren.

Entnommen: *Hermann Braus*, Anatomie des Menschen. Bd. II. Julius Springer, Berlin 1924.

durch die Leberarterie und ferner durch die Pfortader aus der Darmwand. Die erstere zeigt in der Leber das in allen Organen (eine Aus-

nahme macht z. B. die Milz) anzutreffende Verhalten. Eine Sonderstellung nimmt die große Vene Pfortader ein. Sie sammelt Blut aus ungezählten Gefäßchen und läßt in der Leber nochmals ein feinstes Kapillarsystem hervorgehen. Es wird dadurch das vom Darm kommende, während der Verdauung bluteigen gemachte Nahrungsstoffe mit sich führende Blut auf eine sehr große Oberfläche ausgebreitet. Es wird an ungezählten Zellen vorübergeführt. Es erhalten die Leberzellen Gelegenheit, dem „Darmblute" Stoffe zu entnehmen und auch solche an es abzugeben. Gleichzeitig gelangt sauerstoffhaltiges Blut mit den der Leberarterie entspringenden Gefäßchen zu ihnen. Schließlich strömt das gesamte Blut, nachdem es in größere Sammelgefäße übergegangen ist, in der Vena hepatica zur unteren großen Hohlvene und in dieser mit anderem, aus zahlreichen Quellen stammendem, venösem Blute zum rechten Vorhof.

Es sei gleich hier eingefügt, daß man glaubte, durch Herstellung einer direkten Verbindung der Pfortader mit der Lebervene oder der Vena cava inferior die Leber völlig ausschalten und auf diese Weise ihre Funktionen studieren zu können. Hunde überleben diese, *Eck*sche Fistelbildung genannte Operation, monatelang [1]). In Wirklichkeit ist jedoch die Leber mit ihren Funktionen gar nicht stillgelegt, vielmehr handelt es sich nur um eine Umleitung des vom Darme kommenden Blutes. Es strömt mit seinen Inhaltsstoffen zunächst direkt in den großen Kreislauf, um dann mit der Leberarterie aus diesem heraus allmählich den Leberzellen zugeleitet zu werden. Bei den Vögeln wird stets ein Teil des vom Darme kommenden Blutes mit Umgehung der Leber dem allgemeinen Kreislauf zugeführt. Die Anlegung der *Eck*schen Fistel erweitert diesen Zustand zu einer vollkommenen Umleitung des vom Darme kommenden Blutes. Gut versorgt ist die Leber auch mit Lymphgefäßen und ferner mit Nerven. Die letzteren (N. vagus und sympathicus) haben wir bereits bei der Besprechung der Gallenabgabe in den Darm kennen gelernt. Im N. vagus ist der sekretorische Nerv für die Leberzellen erkannt worden.

Was nun die Leberzellen selbst anbetrifft, so umschließen je zwei eine feine Spalte. Sie stellt den Beginn der Gallenkapillaren dar. Sie bilden untereinander anastomosierend ein Netzwerk, das in Beziehung zu den interlobulären Gallengängen tritt. Diese bilden die Wurzel des Ductus hepathicus. Die polyëdrischen, vielfach zwei Kerne aufweisenden Leberzellen zeigen je nach dem Ernährungszustand ein verschiedenes Aussehen. Im Hungerzustand sind die Zellen klein. Im Zytoplasma, das Wabenstruktur aufweist, sind die Balken des Wabenwerkes dick. Die zwischen seinen Maschen liegenden Vakuolen sind klein. Im Stadium reichlicher Nahrungszufuhr bzw. bei gutem Ernährungszustand, werden diese groß und unregelmäßig. Gleichzeitig werden die erwähnten Balken dünn. In diesen finden sich zum Teil körnige, zum Teil fädige Produkte, die wohl als Mitochondrien anzusprechen sind. Ihr Aussehen ist im Hungerzustand und in dem der Ernährung ein ganz verschiedenes. Aus kurzen, dicken, stäbchenförmigen Chondriokonten des Hungerzustandes werden bei Nahrungszufuhr lange, dünne, schwach gewundene Fäden [2]).

---

[1]) Vgl. die Literatur bei *E. Magnus-Alsleben:* Ergebnisse der Physiol. **18**. 52 (1920). — [2]) Vgl. hierzu *R. Metzner* u. *R. Krause:* Handbuch der biol. Arbeitsmethoden. Abt V, Teil 2. 394. (1923). — Vgl. ferner *R. Noël:* C. r. de la soc. de biol. **86**. 120 (1922).

Besonders nach Fettaufnahme zeigen sich die genannten Veränderungen, während Eiweiß- und Kohlehydratzufuhr ohne äußerlich wahrnehmbaren Einfluß auf das Chondriom sind. Bei Fettaufnahme gehen aus den Chondriokonten Vakuolen hervor. In diesen sammelt sich das Fett an.

Die Leberzellen enthalten außerhalb des Protoplasmaverbandes Glykogen und ferner bei reichlicher Eiweiß- oder Aminosäurenzufuhr Protein, das sich vom eigentlichen Zelleiweiß unterscheidet. Es handelt sich offenbar um Reserve- bezw. Umsatzeiweiß[1]).

Wir sind auf das morphologische Verhalten der Leberzellen unter verschiedenen Verhältnissen deshalb näher eingegangen, weil die Hoffnung besteht, auf Grund der gemachten Beobachtungen tiefer in das Wesen des Vorganges einzudringen, den wir Assimilation nennen. Wir können uns nicht mit der Tatsache begnügen, daß Zellen Stoffe aufnehmen und in das Protoplasma einfügen oder aber sie in dieses nur einlagern, ohne daß nähere Beziehungen zu ihm vorhanden sind. Bemerken wir, daß in Zellen während der Stoffaufnahme tiefgehende morphologische Veränderungen anzutreffen sind, dann ist die Annahme berechtigt, daß mit der Assimilation umfassende chemische Vorgänge verlaufen, an denen bestimmte, abgrenzbare Zellbestandteile teilhaben.

Wir haben bis jetzt nur eine bestimmte Funktion der Leberzellen besprochen, nämlich die Bereitung und Sekretion der Galle. Damit sind ihre Aufgaben bei weitem nicht erschöpft. Der Umstand, daß die von der Darmwand aufgenommenen Stoffe mit wenig Ausnahmen, bevor sie dem allgemeinen Kreislauf übergeben werden, an zahlreichen Leberzellen vorbeigeführt werden, muß eine bestimmte Bedeutung haben. Ein Vergleich der Zusammensetzung des Blutes der Vena portae und desjenigen der Vena hepatica während der Verdauung zeigt ohne weiteres, daß die Leber einen tiefgehenden Einfluß auf die Blutzusammensetzung hat. *London*[2]) hat eine ausgezeichnete Methode ersonnen, um die Leistungen der Leber in der genannten Richtung einwandfrei festzustellen. Er läßt Kanülen so einheilen, daß das eine offene Ende auf der Wand der Vene aufsitzt, aus der von Zeit zu Zeit Blut entnommen werden soll. Das andere Ende ragt über die der Vene benachbarte Haut hervor. Will man eine Blutprobe gewinnen, dann wird mittels einer Hohlnadel die Vene angestochen, wobei das eingeheilte Röhrchen als Wegleitung dient. Entfernt man die Nadel aus der Wunde in der Venenwand, dann zieht sich diese sofort zu. Mittels dieser Methode kann man nun nach Verfütterung verschiedenartiger Nahrungsmittel und Nahrungsstoffe einerseits das Pfortaderblut und andererseits das Lebervenenblut untersuchen und prüfen, welche Veränderungen das Blut beim Durchströmen der Leber erlitten hat[3]).

Wir betrachten die Funktionen der Leber in Hinsicht auf den Einfluß auf die ihren Zellen mit dem Pfortaderblut zufließenden Chymusbestandteile am besten von jedem einzelnen Nahrungstoff aus.

---

[1]) *W. Seitz: Pflügers* Archiv. **111**. 309 (1906). — *W. Berg:* Biochem Z. **61**. 428 (1914); A. f. mikrosk. Anat. **94**. 518 (1920); *Pflügers* Arch. **194**. 102 (1922). — *P. Junkersdorf: Pflügers* Archiv. **186**. 254 (1921); **192**. 305 (1921). — *H. Stübel:* Ebenda. **185**. 74 (1920). — *W. Berg* u. *C. Cahn-Bronner:* Biochem. Z. **61**. 434 (1914). — [2]) *E. S. London, Nine Kotschneff, M. P. Kalmykoff, N. J. Schochor* u. *T. Abaschydze: Pflügers* Archiv. **205**. 482 (1924).

Beginnen wir mit den Kohlehydraten[1]). Sie finden sich in der animalischen Nahrung in wenig mannigfaltiger Form und liefern im wesentlichen als Endprodukt der Fermenttätigkeit im Darmkanal Glukose. Außerordentlich viel komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Pflanzennahrung. Ihre Bestandteile enthalten Polysaccharide und vor allem Glukoside mannigfaltiger Natur. Neben Derivaten von Hexosen stoßen wir auf Abkömmlinge der Pentosen. Es klaffen hier noch weite Lücken in unseren Kenntnissen über das Schicksal der einzelnen Kohlehydrate. Von größter Bedeutung ist der Umstand, daß im Blute jenseits der Leber bis jetzt nur Traubenzucker festgestellt werden konnte. Ob daneben noch andere Angehörige der Kohlehydratreihe vorhanden sein können, ist unentschieden. Im Pfortaderblut sollen außer Glukose andere Kohlehydrate vorkommen, es sind jedoch die Angaben nicht eindeutig genug. Mit der Entdeckung des Polysaccharides Glykogen durch *Claude Bernard* und *Hensen* in den Leberzellen ist die Bedeutung der Leber bei dem Zuckertransport von der Darmwand über den großen Kreislauf zu den einzelnen Zellen bald klar erkannt worden. Die Leberzellen entnehmen dem Pfortaderblut Glukose und bilden daraus Glykogen. Dieses wird, wie schon oben erwähnt, außerhalb des eigentlichen Protoplasmaverbandes in die Zellen eingelagert. Es kann jederzeit wieder unter Abbau zu Glukose oder einer ihr nahestehenden Verbindung aus der Zelle entfernt werden, ohne daß deren Bestand irgendwie beeinflußt wird. Das Glykogen ist ein Reservestoff. Ob ihm außerdem noch eine Bedeutung im Sinne der Umlagerung von Glukoseresten in eine für die Zellen leichter angreifbare Form zukommt, steht noch zur Diskussion. Die Struktur des Polysaccharides läßt eine solche Möglichkeit nicht unwahrscheinlich erscheinen[2]). Die Leber des Menschen kann insgesamt etwa 150 *g* Glykogen zur Ablagerung bringen.

Die Fähigkeit der Leber aus Glukose und auch aus anderen Materialien Glykogen zu bilden, konnte u. a. auch dadurch erwiesen werden, daß durch die aus dem Körper entfernte oder doch aus der Verbindung mit dem allgemeinen Kreislauf ausgeschaltete Leber bestimmt zusammengesetzte Lösungen geleitet wurden. Diesen setzte man diejenigen Verbindungen zu, von denen man wissen wollte, ob die Leberzellen sie zum Aufbau von Glykogen verwenden können. Die Abnahme des Gehaltes der Durchspülungsflüssigkeit an den betreffenden Verbindungen unter gleichzeitigem Ansteigen des Glykogengehaltes der Leber bewies eindeutig die Synthese von Glykogen aus ihnen.

Die Leber verhindert durch die Herausnahme von Glukose aus dem Pfortaderblut eine Überschwemmung des allgemeinen Kreislaufes mit diesem Kohlehydrat. Während im Pfortaderblut der Zuckergehalt während der Resorption von Glukose starken Schwankungen unterworfen ist, finden wir im jenseits der Leber fließenden Blute einen innerhalb nur geringen Größen schwankenden Zuckergehalt. Somit spielt die Leber eine gewichtige Funktion in der Regelung des Blutzuckergehaltes.

Es ist nun bekannt, daß Zucker auch aus Aminosäuren bestimmter Art entstehen kann. Inwieweit die Leber an dieser Umwandlung beteiligt

[1]) Vgl. zu den folgenden Darlegungen die Literatur und die ausführliche Darstellung in Band I, Vorlesung VI. — [2]) Vgl. u. a. *Hans Pringsheim:* Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. **57**. 1581 (1924).

ist, läßt sich zur Zeit schwer abgrenzen, daß sie jedoch diese Fähigkeit besitzt, darüber besteht kein Zweifel. Die Leberzellen können beständig Glykogen enthalten, dessen Ursprung zwar stets Traubenzucker — bzw. ihm nahestehende Verbindungen — ist, jedoch braucht dieser nicht unbedingt als solcher zugeführt zu werden, er kann vielmehr, wie schon betont, aus anderer Quelle hervorgehen.

Glukose selbst kann im tierischen Organismus in die Bausteine der Fette übergehen, die ihrerseits dann zu Fett zusammengefügt werden. Es ist nicht klargestellt, inwieweit die Leberzellen an dieser Umwandlung teilnehmen.

Wir werden auf die Glykogenbildung in den Leberzellen noch zurückkommen. Sie wird offenbar durch bestimmte Bedingungen beherrscht, die ihrerseits von der Funktion anderer Organe abhängig sind. Sie kann auf mannigfaltige Art gefördert oder auch gehemmt werden. Ist z. B. die Durchlässigkeit der Leberzellen für Glukose verringert oder gar aufgehoben, dann strömt der Zucker durch die Leber hindurch, ohne Verwendung gefunden zu haben. Manche morphologische Beobachtungen lassen erkennen, daß die Glykogenbildung kein einfacher Vorgang ist. Bis die Glykogenschollen fertig gebildet sind, werden mehrere Stadien durchlaufen. Manche Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß der Kern der Leberzellen in noch unbekannter Weise in den Glykogenaufbau eingreift. Auf alle Fälle müssen eine ganze Reihe von Bedingungen erfüllt sein, um aus Glukose das Polysaccharid Glykogen hervorgehen zu lassen.

Bei Bedarf von Zucker im Organismus greift die Leber ein und übergibt aus ihren Vorräten an Glykogen Glukose an das Blut. Das Polysaccharid kommt zum Abbau. Er wird durch Fermente vollzogen — Diastase, Dextrinasen, Maltase. Der Impuls zum Abbau wird ohne Zweifel in mannigfaltiger Weise vermittelt. Ein Sinken des Zuckerspiegels im Blute ist vielleicht allein schon ein Reiz zur Zuckerabgabe. Wir wissen ferner, daß das Adrenalin, ein Inkretstoff der Marksubstanz der Nebennieren, Einfluß auf den Glykogenabbau hat. Es wird nach allem, was wir bis jetzt wissen, von einem Zentrum in der Medulla oblongata aus (Zuckerzentrum) zur Abgabe gebracht[1]). Wird dieses Zentrum z. B. mechanisch durch Einstich (Zuckerstich) gereizt, dann erfolgt ein überstürzter Abbau von Glykogen in den Leberzellen. Die Folge davon ist eine Überschwemmung des Blutes mit Glukose. Die Hyperglukoplasmie ruft ihrerseits eine Zuckerausscheidung durch die Nieren hervor. Es kommt zur Glukosurie. Die von den Ganglienzellen des Zuckerzentrums ausgehenden Erregungen werden nicht direkt auf die Leberzellen übertragen, vielmehr erreichen sie zunächst auf der Bahn des N. splanchnicus die Nebennieren. Diese werden veranlaßt, Adrenalin abzusondern, das dann in noch unbekannter Weise in den Leberzellen Bedingungen schafft, unter denen Glykogen zerfällt[2]).

Diese Andeutungen genügen, um zu zeigen, daß die Beziehungen der Leberzellen zum Kohlehydratstoffwechsel von ganz besonderer Bedeutung sind und von mancherlei Organen aus geregelt werden. Die Hauptverbrauchstätten für Glukose, die Muskeln, decken ihren Kohlehydrat-

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung VII. — [2]) Vgl. u. a. *C. D. Snyder, H. S. Wells* u. *P. G. Culley:* Americ. J. of physiol. **66**. 485 (1924).

bedarf aus dem Blutplasma. Diesem strömt bei Sinken seines Gehaltes an Glukose direkt und indirekt (Zuckerzentrum—Nebennierenmark) solche aus den Leberzellen zu. Die Umstellung der Leberzellen auf Aufbau von Glykogen und auf Abbau muß in ihren Grundursachen noch genauer erforscht werden. Wir werden noch erfahren, daß die Ansicht vertreten wird, daß bestimmte Zellen der Pankreasdrüse Stoffe entsenden (Insulin genannt), die in irgend einer Weise die Polysaccharidbildung aus Glukose begünstigen. Auch wird vermutet, daß bestimmte Einflüsse bestimmend für das Festhalten des einmal gebildeten Glykogens in der Leberzelle sind.

Die Leberzellen können ihre Aufgaben auf dem Gebiete der Regulation des Blutzuckergehaltes nur innerhalb bestimmter Grenzen erfüllen. Wird ihnen unter Ausschaltung der bereits vom Darme aus einsetzenden Regelung des allmählichen Übergangs von Glukose in das Pfortaderblut innerhalb kurzer Zeit solche in größerer Konzentration zugeführt, dann hält die Glykogenbildung mit der Zuckerzufuhr nicht Schritt. Es kommt zur Überschwemmung des Blutes des allgemeinen Kreislaufes mit Glukose. Der Hyperglukoplasmie folgt dann eine Glukosurie. Man nennt diese alimentäre, weil sie von der Zufuhr von Kohlehydraten in der Nahrung abhängig ist.

Gewiß sind die Beziehungen der Leberzellen zum Kohlehydratstoffwechsel mit der Feststellung, daß die Leber ein Stapelplatz für Glykogen ist und je nach Bedarf solches auf- oder auch in fein abgestufter Weise abbaut und den dabei entstehenden Traubenzucker in solchen Mengen dem Blute übergibt, daß eine gewisse Konzentration an ihm nicht überschritten wird, und daß sie sehr wahrscheinlich besonders umfassend an der Bildung von Zucker aus nicht vorgebildeten Kohlehydraten beteiligt ist, nicht erschöpft. Das Studium der feineren Stoffwechselvorgänge in der Leber drängt ganz besonders stark zu der Anschauung, daß die Umsetzungen der verschiedenen Nahrungsstoffarten zusammenfließen. Aus Aminosäuren gehen beim Abbau Verbindungen hervor, die auch bei der Zerlegung von Glukose und vielleicht auch bei derjenigen von Fettsäuren entstehen. Es sind insbesondere Verbindungen der Drei- und der Zweikohlenstoffreihe — Brenztraubensäure, Azetaldehyd usw. —, in denen sich die verschiedenartigsten Verbindungen, die in Zusammenhang mit dem Umsatz der organischen Nahrungsstoffe stehen, treffen. Daraus ergibt sich, daß man wohl von einem Kohlehydrat-, Fett- und Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel sprechen und diese Stoffwechselarten für sich betrachten kann, in Wirklichkeit sind sie jedoch alle sehr eng mit einander verwoben und schaffen bei ihrem Ablauf fortwährend Voraussetzungen für den Umsatz anderer Verbindungen.

Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß der Leber durch die Leberarterie von anderen Organen aus Verbindungen zugeführt werden, die von ihren Zellen in bestimmter Richtung verarbeitet und z. B. in Kohlehydrate übergeführt werden. So nimmt man an, daß die während der Tätigkeit der Muskelzellen aus Glukose bzw. einer ihr nahestehenden Verbindung hervorgehende Milchsäure zum Teil der Leber übergeben wird. Diese kann aus ihr erneut Glukose bilden.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß das Problem des Auf- und Abbaus des Glykogens sich dadurch sehr vereinfacht, wenn angenommen wird, daß dieses Polysaccharid nicht aus einer fortlaufenden Kette von

Glukosemolekülen besteht, sondern vielmehr vielleicht je zwei oder drei Glukosemoleküle untereinander zu einem Anhydridring vereinigt sind[1]). Solche Komplexe könnten ihrerseits mittels Nebenvalenzen untereinander verbunden sein. Beim Aufbau brauchte nicht ein Baustein an den anderen gefügt zu werden, bis schließlich Glykogen entstanden ist, vielmehr genügte die Anhydrisierung. Die Aggregation der einzelnen Elementarkomplexe mittels Nebenvalenzen wäre ein einfacher Vorgang, der ebenso rasch bei der Aufhebung der sie zusammenfassenden Kräfte zu den einzelnen Di- oder Trihexose-Anhydriden führen würde. Es verbliebe dann nur noch deren Aufspaltung über Maltose zu den Bausteinen.

Weniger in die Augen springend sind die Aufgaben, die die Leberzellen im Fettstoffwechsel durchführen. Bei fettreicher Nahrung finden sich in ihnen feinste Fetttröpfchen. Sie stellen nicht Teile des Protoplasmas dar, vielmehr ist ihre Stellung zu diesem die gleiche, wie die des Glykogens. Es spricht vieles dafür, daß in der Leber ein Um- und Neubau von Fetten stattfinden kann. Gesättigte Fettsäuren können z. B. in ungesättigte verwandelt werden und umgekehrt. Wahrscheinlich sind auch enge Beziehungen zum Umsatz von Phosphatiden und zum gesamten Cholesterinstoffwechsel vorhanden. Der Befund von β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton, an deren Bildung die Leber wesentlichen Anteil hat[2]), beim Diabetes melitus[3]) hat in besonders deutlicher Weise die Aufmerksamkeit auf mögliche Beziehungen zwischen den Fetten und den Kohlehydraten gelenkt. Daß Kohlehydrate Quelle von Fett im tierischen Organismus sein können, steht einwandfrei fest. Der umgekehrte Vorgang wird vielfach geleugnet. Es mehren sich jedoch die Beobachtungen, wonach er zu Recht besteht[4]).

Der Umstand, daß das aus den resorbierten Bausteinen der Fette gebildete Fett in der Hauptsache den Lymphweg einschlägt und in diesem unter Umgehung der Leber dem allgemeinen Kreislauf zuströmt, war es wohl, daß der Beziehungen der Leberzellen zum Fettstoffwechsel lange Zeit wenig gedacht worden ist. Man übersah, daß ihr aus dem allgemeinen Kreislauf fortlaufend Fettstoffe und ihre Abkömmlinge durch die Leberarterie zugeführt werden können.

Die Beziehungen der Leber zum Eiweiß- bzw. Aminosäurestoffwechsel sind in vieler Beziehung frühzeitig erkannt worden. Beständig werden ihr während der Eiweißverdauung Aminosäuren und auch andere Eiweißabkömmlinge zugeführt. Es sind bis jetzt die folgenden Funktionen der Leberzellen im Zusammenhang mit der Zufuhr von Eiweißabbauprodukten bekannt. Sie halten ohne Zweifel Aminosäuren und ihnen verwandte Produkte zurück und verhindern ein stärkeres Ansteigen des Aminosäuregehaltes des Blutes des allgemeinen Kreislaufes[5]). Die Leberzellen bereiten aus ihnen zum Teil Eiweiß, und zwar neben Ersatz von eigentlichem Zelleiweiß Umsatzeiweiß, das außerhalb des Verbandes des Protoplasmas zur Ablagerung kommt. Sie greifen ferner beim Abbau von Aminosäuren ein. Es findet Desaminierung, Bildung von Ammoniak und

---

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung III. — [2]) Vgl. hierzu *F. Fischler* und *K. Bardach:* Z. f. physiol. Chemie. **78**. 435 (1912). — [3]) Vgl. Bd. I, Vorlesung IX. — [4]) *P. Junkersdorf: Pflügers* Arch. **204**. 127 (1924). — [5]) Vgl. hierzu auch *H. Delaunoy:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 1091 (1922); vgl. auch *A. Gottschalk* und *W. Nonnenbruch:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **99**. 270, 300 (1923).

von diesem aus Synthese von Harnstoff statt. An dessen Stelle bauen die Leberzellen bei den Vögeln und Reptilien Harnsäure auf. Wichtig ist, daß die Leberzellen nur bei Anwesenheit von Sauerstoff die Harnstoffbildung durchführen können[1]). Da auch die überlebende Leber aus Aminosäuren Harnstoff bildet, so ist ihre Funktion in dieser Richtung eindeutig festgestellt[2]). Umstritten ist noch, ob Harnstoff nur in ihr entstehen kann[3]). Bei Gelegenheit des Abbaues der Aminosäuren werden Beziehungen zu anderen Verbindungen geschaffen. Es entstehen stickstofffreie Abbaustufen, die in Zucker usw. übergehen können[4]). Die Festlegung von Ammoniak in Form von Harnstoff (bzw. Harnsäure) hat eine große Bedeutung, wird doch dadurch diese, in größeren Mengen schädliche Wirkungen entfaltende Verbindung unschädlich gemacht und gleichzeitig die Aufrechterhaltung einer bestimmten Reaktion in Blut und Gewebe ermöglicht. Die Leberzellen enthalten ferner Arginase, ein Ferment, das Arginin unter Wasseraufnahme in Harnstoff und Ornithin zerlegt[5]).

Es ist noch nicht ganz klar gestellt, wie die Leberzellen sich im einzelnen gegenüber den im Pfortaderblut ihnen zugeführten Abkömmlingen der Eiweißverdauung im Darm verhalten. Die Vorstellung, wonach sie innerhalb kurzer Zeit aus ihnen Harnstoff bzw. Harnsäure hervorgehen lassen, ist unwahrscheinlich. Der Organismus hat stets Bedarf an Aminosäuren zum Aufbau von Zelleiweiß. Es spricht manches dafür, daß außerdem jede Zellart Umsatzeiweiß enthält. Außerdem werden ganz bestimmt nicht nur in den Leberzellen, sondern auch in Zellen anderer Gewebe Beziehungen von den Aminosäuren und deren Umwandlungsprodukten aus zu Verbindungen anderer Art geknüpft. Sekret- und Inkretstoffe und vielleicht manche Fermente stehen in Beziehung zu Eiweißabkömmlingen. Es ist ausgeschlossen, daß die Leber nach erfolgter Resorption von Eiweißabbaustufen sofort entscheidend in ihre Verwendung eingreift. Auf welche Art und Weise die Leberzellen über den Bedarf der einzelnen Zellarten an Aminosäuren und dergleichen Verbindungen unterrichtet und zur Zerlegung eines Überschusses an diesen veranlaßt werden, ist noch unaufgeklärt. Es wäre denkbar, daß durch die Lebervene, so lange ein Zufluß von Eiweißabbaustufen vom Darme aus erfolgt, beständig solche und insbesondere Aminosäuren dem großen Kreislauf übergeben werden. Haben die einzelnen Körperzellen ihren Bedarf an diesen zu den verschiedensten Zwecken gedeckt, dann kehrt vielleicht der Überschuß an ihnen mit dem Blute der Leberarterie zu den Leberzellen zurück und bewirkt, daß eine weitere Abgabe von solchen unterbleibt. Genau so, wie wahrscheinlich der Zuckergehalt des Blutes ein direkter Anreiz zum Abbau von Glykogen bilden kann, könnte ein bestimmter Gehalt an Aminosäuren im Blute bedingen, daß solche ihm zuströmen. Dabei könnten rein physikalische Kräfte maßgebend sein — z. B. das Vorhandensein eines Gefälles. Ist

---

[1]) *W. Löffler:* Biochemische Zeitschrift. **112**. 164 (1920). — [2]) *B. C. P. Jansen:* J. of biol. chem. **21**. 557 (1915). — [3]) Vgl. hierzu *J. L. Bollmann, Frank C. Mann* u. *Th. B. Magath:* Americ. J. of physiol. **69**. 371 (1924). — *V. Scaffidi:* Arch. di scienze biol. **3**. 424 (1922). — *L. Avellone:* Ann. clin. med. **12**. 430 (1923). — *A. Gottschalk:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **99**. 261 (1923). — [4]) Vgl. hierzu auch *P. Junkersdorf: Pflügers* Arch. **186**. 254 (1921). — [5]) Vgl. u. a. *K. Felix* und *M. Tomita:* Z. f. physiol. Chemie. **128**. 40 (1923).

dieses nicht mehr vorhanden, bzw. kehrt es sich um, indem sich im Blute der Ort der höheren Konzentration an bestimmten Verbindungen befindet, dann vollzieht sich der ganze Vorgang in umgekehrter Richtung.

Das Ammoniak, das sich beim Abbau der Aminosäuren bildet, wird nicht nur zur Bildung von Harnstoff bzw. Harnsäure verwendet, vielmehr dient es auch zur Neutralisation von Säuren. Wir werden später noch erfahren, daß der Organismus auch Alkalien, wie Natrium(bikarbonat) zur Bindung von Säuren zur Verfügung stellen kann, jedoch wird er dadurch eines wichtigen Bindungsmittels für Kohlensäure beraubt.

Die Leberzellen vollziehen ferner Kuppelungen von Phenolen und auch anderen Verbindungen, die zum größten Teil aus bestimmten Aminosäuren im Stoffwechsel von im Darme anwesenden Mikroorganismen entstehen, an Glukuronsäure und an Schwefelsäure. Es entstehen dabei Produkte, die ungleich weniger schädlich für die Zellen sind, als die ungekuppelten Verbindungen. Manche von diesen sind zur Anlagerung unter Wasseraustritt an die erwähnten beiden Verbindungen — Glukuronsäure (herstammend von Glukose) und Schwefelsäure (zum Teil durch Oxydation aus der schwefelhaltigen Aminosäure Zystein bzw. Zystin hervorgehend) nicht geeignet. Es finden Oxydationen, Hydrolysen, Reduktionen usw. statt, bis Gruppen entstanden sind, die zur Kuppelung sich eignen[1]). So wird z. B. Indol in Indoxyl verwandelt.

Eine bedeutsame Rolle spielt die Leber auch im Purinstoffwechsel. Sie wirkt beim Abbau von Purinbasen zu Zwischenprodukten und zu Harnsäure mit. Eine besondere Leistung in dieser Richtung ist jedoch für die Leberzellen nicht erwiesen.

Mannigfaltig sind die Beziehungen der Leber zum Wasser- und Mineralstoffwechsel. Was den ersteren anbetrifft, so ist angenommen worden, daß die Leber bei der Resorption von Wasser aus dem Darm insofern regulierend eingreife, als sie eine zu große Wasserüberführung in das Blut des allgemeinen Kreislaufes verhindere. Sie soll viel Wasser zurückhalten und allmählich abgeben können. Es dürfte zutreffen, daß der Leber eine Bedeutung in dieser Richtung zukommt, jedoch erreicht das Vermögen, Wasser aufzunehmen, bald eine Grenze[2]). Verfolgt man das Drehungs- oder Brechungsvermögen des Blutplasmas des allgemeinen Kreislaufes vor und nach der Zufuhr größerer Wassermengen, dann läßt sich leicht erkennen, daß stets Veränderungen im Sinne einer stärkeren Verdünnung des Blutplasmas nachweisbar sind[3]). Direkte Wasserbestimmungen führen zu dem gleichen Ergebnis. Durch vermehrte Ausscheidung von Wasser aus dem Körper wird sehr bald die „gewöhnlich" vorhandene Konzentration des Blutplasmas an den einzelnen Stoffen wieder hergestellt. Vor allem greifen die Nieren regelnd ein.

Die Leber ist vor allem lebhaft am Eisenumsatz beteiligt. Eisen wird beim Abbau von Blutfarbstoff frei. Man findet in den Leberzellen stets relativ viel Eisen. Auch der übrige Mineralstoffumsatz verläuft in der Leber ohne Zweifel lebhaft, ohne daß es jedoch geglückt wäre, der Leber eine besondere Stellung im gesamten Mineralstoffwechsel zuzuweisen.

---

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung II; Bd. II, Vorlesung XIV. — [2]) *M. Yamada:* Biochem. Zeitschr. **122**. 168 (1921). — [3]) *Emil Abderhalden* u. *Ernst Ruehl:* Z. f. physiol. Chem. **69**. 57 (1910).

Es scheint, daß eine zentrale Stellung der Leber in dieser Richtung nicht vorhanden ist.

Aus den bisherigen Darlegungen ergibt sich, daß die Leber außerordentlich wichtige Funktionen zu erfüllen hat. Ihr strömen mit dem Pfortaderblut während der Verdauung beständig Stoffe zu, die beim direkten Übergang in den allgemeinen Kreislauf in mannigfacher Hinsicht störend sein könnten. Einerseits wird manches Produkt der Tätigkeit fremder Zellen (Mikroorganismen) im Darmkanal durch Abbau oder Kuppelung in gewissen Grenzen entgiftet, andererseits wird die Zusammensetzung des Blutplasmas in qualitativer und quantitativer Hinsicht überwacht. Die Leberzellen entnehmen dem Pfortaderblut viele Stoffe. Sie geben diese teils unverändert mit der Zeit dem Blute wieder ab, teils finden zuvor eingehende Umwandlungen statt.

Beobachtungen an Tieren und namentlich an Hunden, bei denen das vom Darme kommende Blut durch Anlegung einer *Eck*schen Fistel[1]) dem allgemeinen Kreislauf mit Umgehung der Leber zugeführt wird, haben gezeigt, daß nicht unbedingt schwere Störungen aufzutreten brauchen. Sind die ersten Folgen der Operation überstanden, dann bleiben die Tiere monatelang in recht gutem Zustand. Es tritt offenbar zum Teil ein Ersatz der Funktionen der Leber durch andere Organe ein, zum Teil vollführt sie ihre Funktionen weiterhin, indem ihr die vom Darm aus resorbierten Stoffe durch das in der Arteria hepatica zufließende Blut überbracht werden. Immerhin sind wiederholt, namentlich nach eiweißreicher Mahlzeit (Fleischfütterung) Vergiftungserscheinungen festgestellt worden.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß auch außerhalb der Verdauungsvorgänge im Darmkanal die Leberzellen beständig in Anspruch genommen sind. Abgesehen davon, daß sie andauernd Galle bereiten, werden ihnen durch die Leberarterie fortlaufend Produkte zugeführt, die dem Stoffwechsel anderer Organe entstammen. Die Leber steht durchaus nicht nur in Beziehung zur Darmwand! Sie unterhält zu sehr vielen anderen Organen Wechselwirkungen. So wird eine Beziehung der Leber zur Herztätigkeit angenommen. Es wurde beobachtet, daß nach Reizung der Lebernerven das von Nerven, die von außen an das Organ herantreten, befreite Herz, rascher zu schlagen beginnt. Es wird auch dann ein Erfolg erzielt, wenn das aus der Vena hepatica, während der Reizung entnommene Blut durch Einspritzung in die Vena cava inferior dem Herzen zugeführt wird[2]). Von jeher ist der Leber eine Beziehung zum Zentralnervensystem und insbesondere zur Psyche[3]) zuerkannt worden. *Renauld Capart*[4]) beobachtete, daß die Reflexerregbarkeit eines Hundes erhalten blieb, so lange das Blut die Leber von der Arteria hepatica aus durchströmen konnte. Wurde das verhindert, dann erloschen die Reflexe. Sie kehrten zurück, sobald die Leber wieder in den Blutkreislauf eingeschaltet war. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob in der Tat die Leber Stoffe an das Blut abgibt, die für die Leistungen des Zentralnervensystems unentbehrlich sind.

---

[1]) *v. Eck:* Militär-mediz. Journal. St. Petersburg. Nr. 132 (1877). — [2]) *W. B. Cannon* u. *F. R. Griffith:* Americ. J. of physiol. **60**. 544 (1922). — *Leon Asher* u. *K. Takahashi:* Biochem. Z. **149**. 468 (1924). — [3]) Vgl. z. B. *M. de Crinis:* Fermentforsch. **1**. 334 (1915). — [4]) *H. Renauld-Capart:* Arch. internat. de physiol. **15**. 411 (1920). — Vgl. auch *W. Kirschbaum:* Deutsche Z. f. Nervenheilkunde. **77**. 251 (1923).

Der Leber ist als weitere Funktion die Bildung von Fibrinogen zuerkannt worden [1]). Dieses ist ein Eiweißkörper, der im Blutplasma enthalten ist. Er wird unter bestimmten Bedingungen in den festen Zustand übergeführt. Auf diesem Umstande beruht die Blutgerinnung. Wir werden bei der Besprechung der mit ihr verknüpften Vorgänge auf das genannte Protein zurückkommen. Manche Forscher nehmen an, daß seine Bildung eine spezifische Funktion der Leberzellen sei. Es liegen jedoch Beobachtungen vor, die beweisen, daß das Fibrinogen auch außerhalb der Leber gebildet werden kann. Es könnte auch sein, daß die Leber nur insofern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes beeinflußt, als sie durch Abgabe von Stoffen oder auf sonst eine Weise Bedingungen schafft, unter denen Fibrinogen mit seinen besonderen Eigenschaften existenzfähig ist. Es liegen auch Beobachtungen vor, wonach die Leber Stoffe abgibt, die die Gerinnung des Blutes hemmen [2]).

Schließlich ist auch der Möglichkeit gedacht worden, daß die Leber bei der Bildung von Proteinen des Blutplasmas mitwirkt. Wir stehen leider bei dem so wichtigen Problem ihrer Herkunft immer noch vor einem Rätsel. Es ist möglich, daß sie wenigstens zum Teil auch in der Darmwand aus resorbierten Eiweißabkömmlingen gebildet werden. Diese und die Leber teilen sich vielleicht gemeinsam in die genannte Aufgabe [3]).

In diesem Zusammenhange wollen wir noch besonders hervorheben, daß die Leber eines jener Organe ist, die bei der Festhaltung einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration im Blute, d. h. einer bestimmten Reaktion hervorragend mitwirken. Damit steht die Leber zugleich im Dienste der Atmung, indem sie mit dafür sorgt, daß genügend Transportmittel zur Beförderung der in den Zellen sich bildenden Kohlensäure zur Verfügung sind.

In enge Beziehungen zur Leber ist die Milz gebracht worden, ohne daß es jedoch gelungen wäre, das Zusammenspiel dieser beiden Organe in eindeutiger Weise klar zu stellen [4]). Bei der Milz stoßen wir auf ein Organ, das durch keine besonderen morphologischen Anordnungen, wie z. B. einen Ausführungsgang, Beziehungen zu anderen Organen verrät. Sie gehört nicht zu den sezernierenden Geweben und auch nicht zu den exkretierenden, wenigstens nicht im gewöhnlichen Sinne dieser Begriffe. Nun werden wir bald erfahren, daß es zahlreiche Organe gibt, die zwar keine besonderen Ausführungswege besitzen und dennoch Stoffe abgeben, und zwar teils solche, die nach Art bestimmter, spezifischer Bestandteile der Sekrete wichtige Aufgaben im Organismus zu erfüllen haben und teils Produkte, die ihre Rolle im Stoffwechsel ausgespielt haben. Als Bahn zur Weitergabe dieser Stoffe dienen Blut- und wohl auch Lymphbahnen. Wir haben bei Besprechung der Funktionen der Leber ein Organ kennen gelernt, das sowohl sezerniert (Gallenabgabe) als auch der Blutbahn Stoffe übergibt, die in anderen Geweben Verwendung finden. Bei der Milz

---

[1]) *G. H. Whipple:* Americ. J. of. physiol. **33**. 50 (1914). — *E. W. Goodpasture:* Americ. J. of physiol. **33**. 70 (1914). — *C. S. Williamson, F. J. Heck* u. *F. C. Mann:* Americ. J. of physiol. **59**. 487 (1922). — [2]) *E. Gley* u. *V. Pachon:* C. r. de l' Acad. des sciences. **121**. 383 (1895); C. r. de la soc. de biol. **47**. 741 (1895). — [3]) Vgl. hierzu *Wm. J. Kerr, S. H. Hurwitz* u. *G. H. Whipple:* Americ. J. of physiol. **47**. 356 (1918). — *A. Gottschalk* u. *W. Nonnenbruch:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **96**. 115 (1922). — [4]) Vgl. z. B. *L. Silvestrini:* Archiv. ital. di chir. **2**. 165 (1920).

kann, falls sie mit anderen Organen Wechselbeziehungen unterhält, was im höchsten Maße wahrscheinlich ist, nur der Blut- und Lymphweg als vermittelnde Bahn in Frage kommen.

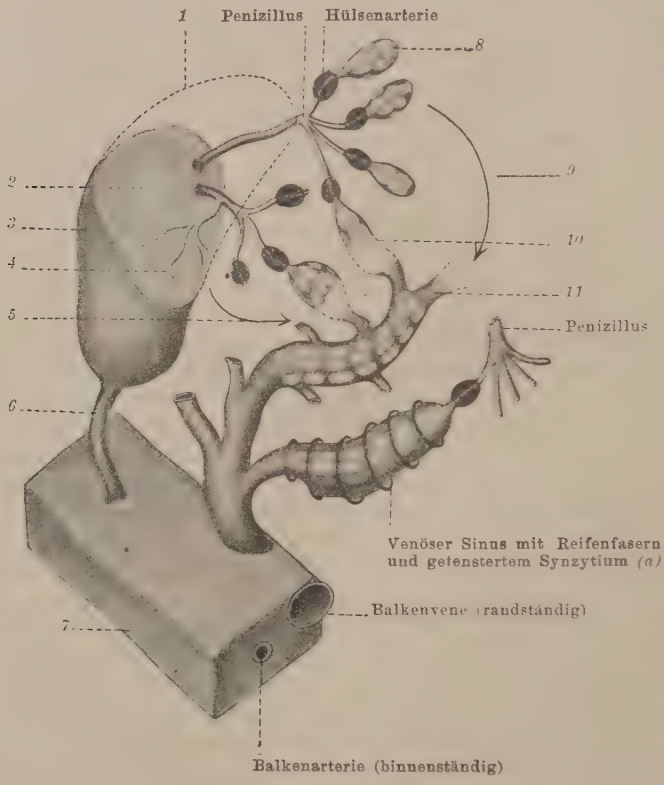
Wir wollen zunächst auch bei der Milz den Versuch unternehmen, ihre Funktionen von ihrem morphologischen Bau aus zu ergründen. Sie zeigt in den Kreislaufverhältnissen und in ihrer ganzen Struktur Besonderheiten, wie wir sie in keinem anderen Organ wiederfinden. Es erfährt in der Milz der Blutkreislauf eine Stockung. Sie ist nicht, wie andere Organe und wie auch die Leber Durchflußstation von Blut, das kontinuierlich und zum Teil rhythmisch beschleunigt an den Zellen vorüberfließt, vielmehr wird in der Milzpulpa das Blut in gewissem Sinne abgefangen. Sehr schön konnte dieses besondere Verhalten des Blutes in der Milz an Hand von Beobachtungen über dasjenige von eingeatmetem Kohlenoxydgas verfolgt werden[1]). Kohlenoxyd bindet sich mit Hämoglobin zu Kohlenoxydhämoglobin. Während die roten Blutkörperchen in allen Gefäßgebieten sehr rasch gleichmäßig mit Kohlenoxydhämoglobin beladen sind, wenn dieses Gas in die Blutbahn gelangt, weist das Blut der Milzpulpa zunächst noch kein Kohlenoxydhämoglobin auf. Erst nach längerer Zeit trifft man auch in ihm auf solches. Aus dem Kohlenoxydhämoglobin läßt sich das Kohlenoxyd durch Sauerstoff wieder verdrängen. Ist im Blute des allgemeinen Kreislaufes das Kohlenoxydhämoglobin in Oxyhämoglobin verwandelt, dann trifft man in der Milzpulpa noch auf ersteres. Aus diesen wichtigen Feststellungen folgt, daß die Milz nicht, wie andere Organe, beständig von Blut durchströmt wird, ihre Blutbahn stellt vielmehr einen Seitenzweig des allgemeinen Kreislaufes dar, der je nach Bedarf mit neuem Blut gespeist wird. Der Blutumlauf in der Milz ist stark verzögert. Von größtem Interesse ist die Beobachtung, daß die Blutgefäße der Milz (wie diejenigen anderer lymphatischer Organe) gelöste Substanzen bis zur Größenordnung von roten Blutkörperchen durchtreten lassen[2]).

Den erwähnten Feststellungen entspricht das anatomische Verhalten der Milzgefäße. Die Milz besteht aus einem vielfach unter sich anastomosierenden Balkenwerk, in dessen Hohlräumen die dunkelrot gefärbte Milzpulpa eingelagert ist. Diese stellt ein von zahlreichen Blutgefäßen durchzogenes lymphoides Gewebe dar. Die genauere Erforschung des Inhaltes der Milzpulpa hat folgendes ergeben. Sie enthält große Lymphozyten, neutrophile und eosinophile Zellen (d. h. Leukozyten, die sich mit neutralen oder sauren Farbstoffen färben lassen), ferner große Zellen, die in ihrem Inneren Zerfallsprodukte aus roten Blutkörperchen aufweisen, woraus hervorgeht, daß sie nach Art von Phagozyten solche in sich aufnehmen und verarbeiten. Ferner sind in der Pulpa rote Blutkörperchen und Anteile von solchen, Blutplättchen und während der uterinen Entwicklung und im Kindesalter, ferner bei größeren Blutverlusten auch bei erwachsenen Personen kernhaltige rote Blutkörperchen beobachtet worden. Die letzteren stellen jugendliche Stadien der im Kreislauf befindlichen kernlosen roten Blutkörperchen dar. In der Milz findet sich noch lymphoides Gewebe in Form der *Malpighi*schen Körperchen. Es hebt sich der roten Pulpa gegenüber scharf durch die mehr weiße Farbe ab. Es fehlen diesen Körperchen die roten Blutkörperchen.

[1]) *J. Barcroft* u. *H. Barcroft:* J. of physiol. 58. 138 (1923). — [2]) *Werner Schulze:* Verhandl. der phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. 2. 140 (1924).

Was nun das Verhalten der Blutgefäße anbetrifft, so ist dieses in vieler Hinsicht so unübersichtlich, daß bis in die neueste Zeit hinein ganz erheblich von einander abweichende Schilderungen vor allem der Beziehungen der Blutgefäße zu den einzelnen Anteilen des Milzgewebes gegeben wurden. Am Hilus treten die Arterien in die Milz (Zweige der Artt. lienalis, gastroepiploica sinistra und gastrica dextra) ein. Sie ver-

Abb. 36.



Blutbahn der Pulpa. Die verschiedenen Möglichkeiten nebeneinander schematisch dargestellt (mit Benutzung der Abbildungen von *Eppinger* und *Neubert*). *a* geschlossene Blutbahn; *b*, *c* und *d* verschiedene Arten der offenen Blutbahn.

Entnommen: *Hermann Braus*, Anatomie des Menschen. J. Springer, Berlin 1924.

1. Kontur des *Malpighi*schen Körperchens ergänzt. — *2.* Keimzentrum — *3. Malpighi*sches Körperchen (durchschnitten). — *4.* Kapillaren innerhalb des *Malpighi*schen Körperchens (Knötchenkapillaren). — *5.* Möglichkeit der Nebenschließung zwischen Knötchenkapillaren und venösem Sinus *(d)*. — *6.* Arterie innerhalb der Pulpa. — *7.* Balken (Form ganz schematisch). — *8.* Ovale Endkammer der Arterie. — *9.* Möglichkeit der freien offenen Blutbahn in der Pulpa *(b)*. — *10.* Möglichkeit der Zuordnung einer Arterie zu einer Vene (geordnete offene Blutbahn in der Pulpa *(c)*. — *11.* Röhrenförmiges, offenes Ansatzstück des Sinus.

zweigen sich innerhalb der Milzbalken sehr stark, ohne jedoch gegenseitig in Beziehung zu treten. Haben die Zweige einen Durchmesser von etwa 200 μ erreicht, dann verlassen sie die Balken und sind nun von einer Scheide retikulären Gewebes umgeben. Dieses ist von zahlreichen Lymphozyten dicht durchsetzt. Hat das Arterienlumen nur noch eine Weite von etwa 15 μ, so verliert das Gefäß seine Scheide und splittert sich innerhalb der Pulpa pinselartig in zahlreiche Zweige auf. Es ist nun besonders in

Hinsicht auf das S. 135 Ausgeführte sehr interessant, daß die Zweige der „Pinsel" (Penicilli), nachdem sie zunächst mit einer Wand ausgestattet sind, wie wir sie überall antreffen, in einen kurzen Teil übergehen, der von einer besonderen Hülle umgeben ist. Diese macht sich äußerlich als Verdickung geltend. Sie bewirkt, daß dieser Anteil des Gefäßsystems im Lumen unveränderlich und ferner verengt ist. Das hat eine starke Herabsetzung der Blutzufuhr zur Folge. Dieser Teil der Arterie hat den Namen Hülsenarterie erhalten. Auf diesen verdickten Teil folgt dann die eigentliche Kapillare. Sie mündet in weite, bluthaltige Räume (Milzsinus). Zahlreiche Kapillaren treten hier in Beziehung zu den Maschenräumen des Retikulums der Pulpa[1]) (vgl. Abb. 36).

Dieses Verhalten des Blutgefäßsystems[2]) stellt eine Besonderheit dar und muß ohne jeden Zweifel eine bestimmte Bedeutung haben. Wichtig ist, daß in die Sinus von den Milzknötchen aus Abführwege für weiße Blutzellen münden. Aus dem Sinus heraus entwickeln sich dann die Venen, die neben den Arterien in den Balken, dem Hilus zu verlaufen.

Aus den morphologischen Feststellungen lassen sich die folgenden Funktionen der Milz ableiten. In ihr werden beständig verschiedenartige Lymphozyten gebildet. Sie verlassen die Milz auf dem Wege der Milzvene. Zählungen des Gehaltes des Milzvenenblutes an Lymphozyten haben ergeben, daß ihre Anzahl stets bedeutend größer ist, als die im Blute der übrigen Blutgefäße[3]). Ferner ist die Milz im Entwicklungsalter Bildungsstätte von roten Blutkörperchen[4]). Auch im späteren Alter kann die Milz in dieser Richtung tätig sein, wenn z. B. durch größere Blutverluste besondere Anforderungen an die Neubildung von solchen Zellen gestellt sind. Die Milz unterwirft ferner das zugeführte Blut offenbar einer genauen Analyse. Manche rote Blutkörperchen werden aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Ihr Bestand wird aufgelöst[5]). Es erfolgt Hämolyse[6]) und Verarbeitung der Inhaltsstoffe der Blutkörperchen. Außerdem fängt die Milz Trümmer von roten Blutkörperchen aus dem Kreislauf auf[7]) und verarbeitet diese. Es wird angenommen, daß die Milz mittels bestimmter Zellen ihres retikulären Apparates[8]) Gallenfarbstoff bilden kann. Ferner ist daran gedacht worden, daß von ihr aus umgewandelter Blutfarbstoff der Leber zur Gallenfarbstoffbereitung zugeführt wird. Man hat die Milz als Wiege und Grab der roten Blutkörperchen bezeichnet.

---

[1]) Vgl. u. a. *K. Neubert:* Z. f. die ges. Anat. Abt. 1. Z. f. A. u. Entwickl.-Gesch. **66**. 424 (1922). — [2]) Vgl. hierzu u. a. *F. Weidenreich:* Archiv f. mikrosk. Anat. **58**. 247 (1901); Anat. Anzeiger. **20**. 204 (1902). — [3]) *Hirt:* Diss. Leipzig 1855. — *P. Emeljanow:* Archiv. des sc. biol. St. Petersburg. **2**. 145 (1893). — *F. Miescher:* Archiv f. Anat. (u. Physiol.). 212 (1881). — *R. Thoma:* Arch. f. pathol. Anatomie. **249**. 100 (1924). — [4]) Vgl. u. a. *J. Laudenbach:* Archiv. de physiol. (5). **8**. 693 (1896); (5). **9**. 200, 385, 398 (1898); Zbl. f. Physiol. **9**. 1 (1895). — *D. N. Paton, G. L. Gulland* u. *J. S. Fowler:* J. of physiol. **28**. 83 (1902). Vgl. weitere Lit. bei *J. Seemann:* Ergebnisse der Physiologie *(Asher* u. *Spiro)*. **3**. 1. (1904). — [5]) Über die Ursachen der Hämolyse gehen die Ansichten noch weit auseinander. Vgl. Z. B. *N. A. Bolt* u. *P. A. Heeres:* The biochem. J. **16**. 754 (1922). — [6]) Nach *P. Nolf:* C. r. de la soc. de biol. **72**. 121 (1912) enthält die Milz spezifische Hämolysine, die nur rote Blutkörperchen der eigenen Art auflösen. — *H. C. Voorhoeve:* Archiv. néerl. de physiol. **8**. 469 (1923). — [7]) Vgl. *G. Jawein:* Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Medizin. **161**. 461 (1900). — [8]) Vgl. über dessen Funktionen *Karl Paschkis:* Z. f. die gesamte experim. Med. **43**. 175 (1924). Hier finden sich zahlreiche Literaturangaben.

Gewiß werden in der Milz noch manche andere Inhaltsstoffe des Blutes abgefangen und verarbeitet. Interessant ist, daß sie nach Art eines Filters aus irgend welchen Gründen in das Blut gelangende, feste Bestandteile festhält. So findet man z. B. zuweilen in der Milz Kohlenpartikelchen. Es ist z. B. eine mit Kohlenstaub vollgeladene Bronchiallymphdrüse vereitert und in ein Blutgefäß durchgebrochen. Nun befinden sich Bestandteile der betreffenden Drüse im Kreislauf. Die Milz fängt das Fremdartige auf, lagert das nicht Veränderbare ab und verarbeitet die übrigen Produkte.

Wohl infolge des reichlichen Umsatzes von Produkten, die zum Aufbau von Kernsubstanzen dienen, zeigt die Milz lebhaften Anteil am Purinstoffwechsel, bilden doch Purinbasen (Adenin und Guanin) Bausteine von Nukleinsäuren, die ihrerseits in den Kernen mit verankert sind. Wir finden in ihrer Pulpa die am Nuklein- und Purinstoffwechsel beteiligten Fermente besonders reich vertreten.

Naheliegend ist der Gedanke, daß die Milz Transportmittel — Lymphozyten — zur Beförderung mancher aus dem Darm resorbierter Produkte liefert, sofern die lymphoiden Gewebe der Darmwand nicht selbst ausreichend Zellen stellen können.

Von großer Bedeutung dürfte die Milz auch für die Regulation des Kreislaufes in der Bauchhöhle sein.

Der Milz sind noch zahlreiche Aufgaben zugeschrieben worden, für die jedoch ein eindeutiger Beweis nicht erbracht ist. Sie soll z. B. Stoffe entsenden, die die Vorstufe des Trypsins aktivieren[1]); ferner soll sie die Gallenbildung durch Beeinflussung der Leberzellen regeln. Endlich wird angenommen, daß sie die Umarbeitung von Aminosäuren in der Leber beeinflußt[2]). Sichergestellt ist ihr Einfluß auf den Eisenstoffwechsel[3]). Es wird auch die Ansicht vertreten, daß die Milz Cholesterin bilde[4]). Interessant ist die Feststellung, daß milzlose Tiere mehr Nahrung zur Erhaltung ihres Körpergewichtes brauchen als normale Tiere[5]).

Daß die Milz über die geschilderten Aufgaben hinaus noch andere erfüllt, ist zweifellos, darauf weist auch der große Nervenreichtum des Organes hin. Sie steht in enger Beziehung zur Abwehr blut- und zellfremder, insbesondere von in den Körper eingedrungenen Organismen stammender Stoffe. Es werden bei manchen Infektionen in großer Zahl Lymphozyten bestimmter Art gebildet und entsandt. Der Umstand, daß die erwähnten Zellarten nach Fortnahme der Milz eine starke Herabsetzung des Vermögens Stoffe aufzunehmen — Phagozytose genannt — aufweisen, eröffnet weitere Möglichkeiten für Beziehungen der Milz zu bestimmten Zellfunktionen[6]).

---

[1]) *Herzen:* Arch. des sc. physiques et nat. **4** (1897). — *O. Prym: Pflügers* Arch. **104**. 433 (1904). — [2]) Vgl. *L. Asher* und *N. Nakayama:* Biochem. Z. **149**. 491 (1924). — Vgl. ferner *M. Kobayashi:* Biochem. Z. **151**. 491 (1924). — [3]) Vgl. Lit. Bd. II, Vorlesung II; ferner *Paul Chevallier:* La rate, organe de l'assimilation du fer. Ollier-Henry, Paris 1913. — *L. Asher* und *N. Nakayama:* Biochem. Z. **151**. 119 (1924). — [4]) Vgl. *S. B. Abelous* und *L. C. Soula:* C. r. de l'Acad. des sc. **178**. 1850 (1924). — [5]) *Charles Richet:* C. r. de l'Acad. des sc. **176**. 1026, 1581 (1923); **177**. 441 (1923). — Vgl. auch *L. Asher* und *E. Bernet:* Biochem. Z. **128**. 251 (1922). — [6]) Vgl. *L. Asher* u. *J. Masuno:* Biochem. Z. **152**. 302 (1924).

Auf Grund der gegebenen Darstellung der Funktionen der Milz[1]) würde man erwarten, daß ihre Entfernung aus dem Körper ganz bestimmte Folgen haben müßte[2]). In der Tat stellten einige Beobachter das Auftreten einer Verarmung des Blutes an roten Blutkörperchen fest. Es sind jedoch im Laufe der Zeit auch beim Menschen zahlreiche Fälle von Milzentfernungen bekannt geworden, die ohne nachweisbare Störungen verliefen. Damit ist jedoch nicht gesagt, daß die Milz ein Organ darstellt, das nicht zu den wichtigen gehört. Man erkennt die Folgen ihres Fehlens dann, wenn besondere Anforderungen an den Organismus gestellt werden. Gewiß können zahlreiche andere Organe für die Milz einspringen und die von ihr ausgeführten Funktionen übernehmen. Für das rote Knochenmark liegen Beobachtungen vor, wonach dieses nach Entfernung der Milz vermehrte Tätigkeit (vermehrte Bildung roter Blutkörperchen) zeigt[3]). Ferner ist beobachtet, daß in der Leber sehr bald nach Entfernung der Milz die *Kupffer*schen Sternzellen anfangen zu wuchern. Es bildet sich namentlich um die Vena centralis herum ein der Milzpulpa ähnliches Gewebe[4]). Bei großem Blutverlust erliegen milzlose Tiere eher als normale. Bei kleineren dauert es länger, bis er ersetzt ist. Bei vielen Infektionen liefert die Milz, wie schon S. 138 bemerkt, Lymphozyten und damit Abwehrstoffe[5]).

---

[1]) Vgl. die umfangreiche Literatur über die Funktionen der Milz bei *Alexander Schmincke:* Münchener med. Wsch. **63**. 1005, 1047, 1083, 1118 (1916). — *G. Lepehne:* Deutsche med. Wsch. **48**. 1606 (1922). — [2]) *G. Adelmann:* Deutsche Klinik. 183 (1856). — *A. Dastre:* Arch. d. physiol. Juli 1893. — *O. Vulpius:* Beitr. z. klin. Chir. **11**. 684 (1894). — [3]) Vgl. *P. Emelianow:* Arch. des sc. biol. St. Petersburg. **2**. 135 (1893). — Vgl. auch *L. Asher* und *M. Dubois:* Biochem. Z. **82**. 141 (1917). — [4]) Vgl. *Y. Nishikawa* und *T. Takagi:* Deutsche med. Wsch. **48**. 1067 (1922). — *E. Seifert:* Klin. Wsch. **1**. 2374 (1922). — Vgl. auch *M. Hahn* und *E. v. Skramlik:* Biochem. Z. **131**. 315 (1922). — *T. Takagi:* Fol. haematol. Teil **1**. **28**. 153 (1923). — [5]) Vgl. u. a. *L. Blumreich* und *M. Jacoby:* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. **29**. 419 (1898). — *H. Rautmann:* Deutsche med. Wsch. **48**. 1504 (1922).

Vorlesung 8.

Das Problem der Inkretion.

Wir haben bis jetzt die Funktionen des gesamten Verdauungsapparates mit den zugehörigen Drüsen kennen gelernt und ferner diejenigen der Leber und der Milz. Wir stießen dabei wiederholt auf eine innige Zusammenarbeit verschiedener Zellarten, als deren Ergebnis bestimmte Funktionen sichergestellt werden. Als Beispiele dieser Art seien angeführt: Die Schaffung bestimmter Bedingungen, unter denen von Zellen sezernierte, in einem inaktiven Zustand abgegebene Fermente ihre Wirkung entfalten können: Salzsäure aktiviert das Pepsinzymogen und die Vorstufe des Labfermentes, die Gallensäuren führen das Lipasezymogen in den wirksamen Zustand über. In diesem Falle liefert die Leber Stoffe, die für sich allein auf die Fettverdauung ohne Wirkung sind. Erst beim Zusammentreffen mit der von Pankreas- und Darmdrüsenzellen abgesonderten inaktiven Lipase vollzieht sich ihre Anteilnahme an der Fetthydrolyse über die aktive Lipase. Die Pankreasdrüsenzellen liefern Trypsinzymogen, das durch die von Darmzellen gebildete Enterokinase wirksam wird.

Wir sind weiterhin sogenannten Sekretinen begegnet. Es sind dies Stoffe, die in einem offenbar inaktiven Zustand in bestimmten Zellen bereit gestellt sind. Wir haben sie in der Schleimhaut der Pylorusgegend (Gastrin) und in derjenigen des Duodenums und des oberen Jejunums angetroffen. Durch die Einwirkung bestimmter Stoffe, wie z. B. der Salzsäure im Falle des Gastrins, werden jene Produkte der Blutbahn übergeben. Sie entfalten dann in bestimmten Zellarten eine die Sekretion anregende Wirkung. Hier liegen die Verhältnisse schon sehr verwickelt. Es arbeiten nicht nur zwei, sondern mehrere Zellarten zusammen. Die eine Zellart liefert das Prosekretin, die andere bereitet das Agens, das seine Überführung in das Blut bewirkt, und endlich wird in einer dritten Zellart eine bestimmte Wirkung erzielt.

Bei der Leber stießen wir auf die Abgabe von Glykogen in Form von Glukose. Auch hier eröffnen sich wichtige Wechselbeziehungen zwischen Organsystemen. Die Leber versorgt das Blut mit Zucker, sobald an irgend einer Stelle des Körpers Bedarf an solchem ist. Wir deuteten an, daß die erwähnte Funktion der Leberzellen von den Nebennieren, mittels des Adrenalins beeinflußt wird. Vielleicht hat auch die Pankreasdrüse Einfluß auf die Leberzellen. Vielleicht liefert die Leber ferner Fibrinogen und ohne Zweifel noch manchen anderen Stoff, der mit anderen zusammen in irgend welchen Zellen besondere Aufgaben erfüllt. Bei der Milz ergibt

sich in besonders deutlicher Weise eine Zusammenarbeit mit anderen Organen und insbesondere mit der Leber durch ausgesandte Stoffe. Sie ist das erste Organ, das wir bis jetzt betrachtet haben, bei dem nicht ohne weiteres bestimmte Funktionen durch vorhandene morphologische Gebilde klar zutage liegen. Sie besitzt keinen besonderen Kanal, der aus ihr etwas hinausführt. Wir werden nun eine ganze Reihe von Organen kennen lernen, die alle nur durch Blut- und Lymphwege mit den übrigen Geweben des Körpers verbunden sind. Es sind dies die Schilddrüse, die Epithelkörperchen, die Thymus, die Nebennieren, die Hypophyse und die Epiphyse. Streng genommen gehört nach neueren Forschungen die Hypophyse nicht in die Reihe der übrigen der genannten drüsigen Organe, denn sie besitzt ohne Zweifel eine Art von Abflußgang. Im Zusammenhang mit den erwähnten Organen werden wir die Geschlechtsdrüsen besprechen. Sie besitzen zwar einen Ausführungsgang und eine Sekretion, daneben spielt jedoch die Stoffabgabe an das Blut, Inkretion (Roux) genannt, eine große Rolle. Den gleichen Fall haben wir bei der Pankreasdrüse, die gleichfalls neben der Bildung und Abgabe des Pankreassaftes noch die Aufgabe hat, wichtige Produkte (Insulin) zu bilden und an die Blutbahn zu übergeben. Sie beeinflussen den Kohlehydratstoffwechsel in tief gehender Weise.

Bevor wir auf die den genannten Organen zugeteilten Funktionen eingehen, wollen wir uns zunächst im allgemeinen mit dem Problem der Inkretion beschäftigen. Die Grundidee ist die folgende: bestimmte Zellarten bilden Stoffe mit besonderen Wirkungen. Sie übergeben diese dem allgemeinen Kreislauf. In diesem gelangen sie unter anderem auch zu Zellarten, die in ihren Funktionen durch jene Produkte — Inkretstoffe genannt — beeinflußt werden. Es enthüllen sich Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenartigsten Organen, die nicht durch Nervenbahnen vermittelt werden, sondern durch Sendboten, die das einzelne Gewebe auf der Blut- und zum Teil auch durch die Lymphbahn erreichen.

Es sind auch andere Anschauungen entwickelt worden. So wurde angenommen, daß in bestimmten Zellarten Stoffe gebildet werden, die die Aufgabe haben sollen, im Darmkanal gebildete und resorbierte und ferner im Zellstoffwechsel sich bildende, in gewisser Konzentration schädliche Wirkungen entfaltende Stoffe in unschädliche Verbindungen zu verwandeln. Dabei sollen diese „Schutzstoffe“ nicht ausgesandt werden, vielmehr am Ort der Bildung ihre Wirkung entfalten. Diese Annahme konnte in dieser Form nie recht Fuß fassen, weil es schwer verständlich bleibt, wie unter den genannten Verhältnissen ein bestimmtes Organ, z. B. die Schilddrüse, wirksam eingreifen können sollte, wenn im Blutstrome schädlich wirkende Stoffe anwesend sind. Es würde viel zu lange dauern, bis das mit ihnen beladene Blut das einzelne Organ durchströmt hätte. Viel naheliegender ist die Annahme der Aussendung solcher Stoffe. Sie könnten dann bereits im Blute ihre Wirkung ausüben.

Im Laufe der Zeit ist ein so gewaltiges Material über Einzelprobleme der Inkretion zusammengetragen worden, daß es nicht mehr möglich ist, es zu beherrschen. Es gibt kaum eine Beziehung der einzelnen Organe zu bestimmten Stoffwechselvorgängen usw., an die nicht gedacht worden wäre. So soll z. B. die Schilddrüse das Wachstum, die Entwicklung des Zentralnervensystems, den Eiweiß-, Fett- und Kohlehydrat-

stoffwechsel usw. beeinflussen. Sie soll Beziehungen zur Hypophyse, zu den Epithelkörperchen, zur Thymus, zu den Ovarien usw. haben. Anstatt jeder einzelnen Angabe in der Literatur nachzugehen und die Berechtigung jeder einzelnen Vorstellung hier zu besprechen, erscheint es mir zweckmäßiger, die Anforderungen möglichst scharf herauszuarbeiten, die wir an die Annahme der Einwirkung eines bestimmten Organes auf Funktionen bestimmter Zellarten mittels bestimmter Inkretstoffe zu stellen haben. Wir gelangen so zu einer Grundlage, von der aus wir in jedem Falle kritisch abwägen können, ob die Deutung bestimmter Beobachtungen im Sinne einer Inkretwirkung zu Recht besteht.

Wir wollen zunächst von den Wegen ausgehen, die eingeschlagen worden sind, um die Funktion der Inkretionsorgane festzustellen. Zunächst fielen den Forschern eine Reihe von Organen auf, für die das Studium ihres Baues keine Antwort auf die Frage ihrer Funktion ergab. Es schien, als ob Gewebsarten im Organismus vorhanden seien, die in sich abgeschlossen ein Sonderdasein führen. Da nun die Entwicklungsgeschichte einiger dieser Organe erkennen ließ, daß sie im Laufe der Zeit vorhandene Beziehungen aufgegeben haben — es sei daran erinnert, daß die Schilddrüse beim Fötus einen Ausführungsgang nach dem Anfangsdarm besitzt, der sich allmählich zurückbildet und nur Spuren seiner einstigen Anwesenheit (Foramen caecum des Zungengrundes und vereinzelt Fortbestehenbleiben von Teilen des Ganges) hinterläßt, so war verständlich, daß man mit der Möglichkeit rechnete, daß alle jene Organe bestimmte Funktionen eingestellt haben und nun ohne besondere Bedeutung für den Organismus noch als Erinnerungen an die Zeit wichtiger Leistungen weiter leben, um dereinst ganz zu verschwinden. Vor derartigen Anschauungen hätte schon der Umstand einer spezifischen Struktur, einer zum Teil außergewöhnlich reichen Versorgung mit Blut bzw. Lymphe, mit Nerven und das Vorhandensein eines lebhaften Stoffwechsels schützen müssen. Sie wurden jedoch lange Zeit von hervorragenden Forschern zäh verteidigt. Sie sind nun durch tatsächliche Beobachtungen überholt.

Wir wollen an die Spitze der ganzen Betrachtungen den Tierversuch stellen und im Anschluß daran berichten, daß das ganze Forschungsgebiet beständig die mächtigste Förderung durch Beobachtungen an Fällen von Störungen in den Funktionen bestimmter Organe gefunden hat, die ohne unser Zutun insbesondere beim Menschen in großer Zahl zu finden sind und zu ganz bestimmten charakteristischen Krankheitsbildern führen. Unsere Aufgabe ist es, die Ergebnisse der Tierversuche mit jenen Feststellungen an Menschen zu vergleichen und zu prüfen, inwiefern die Berechtigung der Annahme einer Störung in einem bestimmten Organ bei bestimmten Krankheiten vorliegt.

Der grundlegende Versuch ist die vollständige Entfernung des auf seine Funktionen im Organismus zu prüfenden Organes und die Feststellung der Folgeerscheinungen. Da mehrere der in Frage kommenden Organe recht häufig Abweichungen im anatomischen Verhalten zeigen und z. B. neben dem Hauptorgan noch versprengte Teilstücke in oft recht weiter Entfernung von diesem vorhanden sein können (sog. Glandulae aberrantes), so ist es notwendig, sich von der tatsächlich stattgefundenen Entfernung eines bestimmten Organes aus dem Körper durch eine genaue makro- und mikroskopische

Untersuchung zu überzeugen. Ferner muß Gewähr dafür vorhanden sein, daß nicht zugleich ein anderes Organ durch den Eingriff der Exstirpation geschädigt wird. So kann es sich z. B. ereignen, daß bei der Abbindung von Blutgefäßen der Blutzufluß zu einem anderen Organ verlegt wird. Je nach der Art des entfernten Organes zeigen sich sehr bald oder aber erst nach längerer Zeit bestimmte Erscheinungen. Bleiben solche ganz aus, dann ist noch lange nicht erwiesen, daß das betreffende Organ im Organismus keine bestimmten Aufgaben zu erfüllen hat. Sie sind von anderen Organen übernommen worden. In manchen Fällen zeigt eine Hypertrophie eines bestimmten Gewebes an, daß eine Mehrleistung erfolgt. Aber auch ohne eine solche, kann ein Gewebe für ein anderes eintreten bzw. eine mit einem anderen Organ gemeinsam ausgeführte Leistung allein übernehmen. Oft zeigt sich die besondere Funktion eines Organes erst dann, wenn besondere Anforderungen an den Organismus gestellt werden. Man muß bei der Beurteilung der Funktionen eines Organes und seiner Bedeutung für den Organismus nicht seinen Zustand außer acht lassen. Es kann ein Gewebe während der Entwicklung von größter Bedeutung sein. Ein anderes tritt mit seinen Funktionen während der Pubertätsentwicklung hervor. Wieder andere zeigen z. B. während der Schwangerschaft ihre besondere Bedeutung.

Jedesmal, wenn nach der Entfernung eines bestimmten Organes sich Folgeerscheinungen zeigten, wurde der Einwand laut, daß garnicht sein Fehlen schuld an diesen sei, vielmehr seien bei der Operation wichtige Nervenbahnen durchschnitten worden usw., d. h. es sollten Nebenverletzungen die Ursache bestimmter Ausfallserscheinungen sein. Dieser Einwurf mußte entkräftet werden. Es geschah dies auf verschiedenen Wegen. Zunächst ließ sich vielfach zeigen, daß die Ausfallserscheinungen nicht auftraten, wenn von dem betreffenden Organ ein kleines Stück im Körper belassen wurde. In manchen Fällen wurde z. B. ein in der Bauchhöhle liegendes Organ zum größten Teil aus dem Körper entfernt. Den Rest befestigte man unmittelbar unter der Bauchhaut und wartete nun die Folgen ab. Zeigten sich keine, dann wurde nunmehr durch einen kleinen Hautschnitt der Rest des Organes freigelegt und entfernt. Jetzt zeigten sich sehr bald bestimmte Störungen.

Eine sehr geeignete Methode zur Entscheidung der Frage, ob die Anwesenheit eines funktionierenden Organes im Körper und sei es auch nur eines Teiles davon mit bestimmten Leistungen im Organismus verknüpft ist, ist die Transplantation. Es wird ein bestimmtes Organ vollständig exstirpiert und an einer anderen Stelle des gleichen Organismus (oder bei einem anderen Individuum der gleichen Art oder gar bei einer anderen Spezies) implantiert, d. h. nach Setzung einer Wunde an einen dem Organ ganz fremden Ort gebracht. Gewöhnlich wird es durch Nähte an Ort und Stelle befestigt. So lange es nun seine Funktionen durchführt, bleiben die bei seinem vollständigen Fehlen auftretenden Erscheinungen aus. Geht das implantierte Gewebe zugrunde, was bei der sogenannten Heteroplastik, d. h. der Verpflanzung von Gewebe auf eine fremde Organismenart immer nach mehr oder weniger langer Zeit der Fall ist — selbst die Homoplastik schützt nicht vor Resorption eingeheilten „ortsfremden“ Gewebes —, dann treten nunmehr die für die Abwesenheit der

Funktionen des betreffenden Gewebes charakteristischen Ausfallssymptome auf. Sowie sie sich zeigen, weiß man, daß das implantierte Gewebe nicht mehr in Funktion ist.

Man kann auch oft den Beweis, daß in der Tat die Entfernung eines bestimmten Organes die Ursache bestimmter Störungen ist, dadurch erbringen, daß diese sich bei nachträglicher Implantation des betreffenden Gewebes mehr oder weniger vollständig zurückbilden.

Eine ganz besonders interessante Methode, die sich ohne unser Zutun ab und zu in der Natur von selbst ausbildet, ist die Vereinigung von zwei Organismen und Schaffung eines gemeinsamen Kreislaufes. Man nennt die Methodik Parabiose [1]). In gewissem Sinne findet sich dieser Zustand bei jeder Schwangerschaft! Die Föten stehen mit der mütterlichen Blutbahn und umgekehrt der mütterliche Organismus mit jener der ersteren in Beziehung. In der Tat hat man die Schwangerschaft bereits ausgenützt, um die Frage zu prüfen, ob Organe des Fötus Einfluß auf den mütterlichen Organismus haben. Es sei ein solches Beispiel kurz erwähnt. Wir werden uns damit noch eingehender zu befassen haben. In der Pankreasdrüse sind Zellen vorhanden, die Stoffe abgeben, die im Kohlehydratstoffwechsel oder besser ausgedrückt im gesamten Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielen. Fehlen diese Zellen bzw. funktionieren sie nicht, dann treten charakteristische Folgeerscheinungen auf. Das Blut ist mit Zucker überschwemmt. Die Nieren geben fortlaufend Zucker an den Harn ab. Entfernt man bei einem schwangeren Tiere in einem späteren Stadium der Schwangerschaft die Pankreasdrüse, dann unterbleiben die zu erwartenden, eben geschilderten Erscheinungen. Sie stellen sich jedoch ein, sobald bei der Geburt der letzte Fötus den Organismus verlassen hat. Erst in diesem Augenblick ist er pankreasdrüsenlos!

Man hat nun künstlich zwei Tiere vereinigt, und zwar auf längere Zeit. Dabei verbindet man wechselseitig Blutgefäße und bewirkt so, daß Blut von einem Organismus durch den Körper des anderen hindurch geht. Interessanterweise entwickelt sich der Kreislauf nicht so, daß jedes Herz für beide Organismen arbeitet, vielmehr treibt nur der eine Körper sein Blut in den anderen. Diese Beobachtung — ob sie allgemein gilt, steht noch dahin — ist natürlich grundlegend für die Durchführung der einzelnen Versuche. Man wird dem Tiere ein Organ entnehmen, das bestimmt vom anderen, mit ihm vereinigten Tier Blut erhält. Ferner ist zu beachten, daß nach einiger Zeit der gemeinsame Kreislauf aufgehoben wird, indem die Verbindungsgefäße obliterieren. Nehmen wir an, daß zwei Organismen in der erwähnten Weise vereinigt sind. Beide verfügen zunächst über alle Organe. Nun entfernen wir bei einem Tier ein bestimmtes Organ. Es bleiben bei ihm Folgeerscheinungen aus. Sie treten auf, wenn auch dem mit ihm vereinigten Tier das gleiche Gewebe fortgenommen oder verhindert wird, daß Blut von diesem auf den Partner übergehen kann.

Die angeführten Beweise genügen zur Aufstellung des Satzes, daß im tierischen Organismus Organe vorhanden sind, die durch Aussenden bestimmter Stoffe bestimmte Funktionen er-

---

[1]) *F. Sauerbruch* und *M. Heyde:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 4 (1908); Z. f. experim. Pathol. u. Therap. **6**. 33 (1909).

füllen. Als Weg zur Überführung des wirksamen Agens von dem einen Organ zu einem anderen kommt in erster Linie die Blutbahn in Betracht. Vermittelnd können auch Lymphbahnen eingreifen, in der Hauptsache dürften jedoch wohl mit wenig Ausnahmen die Blutgefäße als Inkretionsbahnen zu betrachten sein. Sie dienen an Stelle der Ausführungsgänge der sezernierenden Drüsen zur Aufnahme und Weiterleitung der Inkretstoffe. Für diese Annahme spricht der Umstand, daß implantierte Organe die Funktionen der an Ort und Stelle verbliebenen Organe übernehmen können. Dafür sprechen ganz besonders deutlich auch die Parabioseversuche.

Nachdem wir nun klar erkannt haben, daß es Gewebsarten im Organismus gibt, die auf dem Blutwege auf andere Gewebe und ihre Funktionen einwirken, ja diese zum Teil geradezu bestimmen, ergibt sich das weitere Problem nach der Art des wirksamen Prinzipes. Handelt es sich um bestimmte chemische Einwirkungen oder um physikalische Einflüsse, z. B. Vermittlung von Zustandsänderungen u. dgl. Es bereitete große Schwierigkeiten, zu eindeutigen Beweisen für das Vorhandensein von Inkretstoffen zu gelangen. Einen mächtigen Impuls erhielt die ganze Forschung durch die Beobachtung, daß die fehlende Schilddrüse sich in überraschend weitem Umfange durch Eingabe dieses Organ per os ersetzen läßt! Es verbleibt in diesem Falle nur die Möglichkeit, daß das erwähnte Organ Stoffe mit spezifischen Wirkungen enthält, die der Verdauung widerstehen und zur Resorption gelangen. Sie entfalten dann, jenen Organen, in denen sie bestimmte Wirkungen auslösen, mit der Blutbahn zugeführt, ihren Einfluß.

Mit dieser Feststellung konnte man sich nicht zufrieden geben. Es mußte versucht werden, der wirksamen Stoffe habhaft zu werden. Wir werden bald erfahren, daß wir bereits einige Inkretstoffe genau kennen und über ihre Struktur vollständig unterrichtet sind. Zunächst versuchte man das Organ als solches durch mit verschiedenen Methoden zubereitete Auszüge zu ersetzen. Stieß man auf wirksame Extrakte, dann wurden diese fraktioniert, bis man schließlich auf Produkte stieß, die für das betreffende Organ spezifisch sind, und die bestimmte, diesem eigene Wirkungen entfalten.

Mit der Auffindung bestimmter Inkretstoffe sind jedoch bei weitem noch nicht alle Fragen, die sich an die Bedeutung des sie liefernden Organes anschließen, beantwortet. Es fragt sich zunächst, auf welche Art und Weise man die Rolle des betreffenden Inkretstoffes im Organismus prüfen soll. So einfach die Lösung dieser Aufgabe erscheint, so schwierig ist sie in Wirklichkeit eindeutig zu beantworten. Das Nächstliegende ist, ein bestimmtes Inkret der Blutbahn zu übergeben und zu verfolgen, welche Wirkungen auftreten. Ferner können wir überlebende Organe als Testobjekte wählen und z. B. einen Inkretstoff auf das schlagende Herz, auf Blutgefäßstreifen, auf den Darm, auf den Uterus usw. einwirken lassen. Wir können die ganze Methodik der Stoffwechseluntersuchung aufbieten und verfolgen, ob sich bestimmte Abweichungen von der Norm zeigen. Ferner können wir die Zusammensetzung des Blutes an einzelnen Bestandteilen prüfen usw. Nehmen wir an, daß sich ganz charakteristische Erscheinungen zeigen. Dürfen wir dann unmittelbar den Schluß ziehen, daß der betreffende Inkretstoff im Organismus unter normalen Verhältnissen dieselbe Wirkung entfaltet? Es ist dies nicht ohne weiteres zulässig.

In unserem Körper finden sich ganz bestimmte Bedingungen. Die Inkretstoffe werden offenbar nicht immer, sondern nur bei Bedarf abgegeben, und zwar in ganz bestimmten, sehr kleinen Mengen. Sie dürften wohl nie allein mit ihrer Wirkung zur Geltung kommen, vielmehr handelt es sich wohl immer um Gegenwirkungen. Wir haben bei der Besprechung der Innervation der Muskulatur des Verdauungsapparates fortlaufend von die Bewegung fördernden und sie hemmenden Nerven gesprochen. Ebenso stießen wir auf die Sekretion von Drüsenzellen anregend und hemmend wirkenden Nervenbahnen. Ohne Zweifel sind die Zellen nicht ohne weiteres bestimmten Inkretwirkungen ausgeliefert. Es gibt bestimmte Funktionen anregende und hemmende Stoffe bzw. Bedingungen. Wir haben beim Versuch, sei es nun am ganzen Organismus oder an überlebenden Geweben, das Bestreben, einen möglichst reinen Körper allein zur Wirkung gelangen zu lassen und das sehr oft, wenn nicht immer unter Bedingungen, wie sie im Organismus nie anzutreffen sind. Derartigen Versuchen könnte man solche gegenüber stellen, bei denen die biologischen Wirkungen einzelner Ionen geprüft werden sollen. Wir wissen jetzt, daß die verschiedensten, in einer Lösung vorhandenen Verbindungen den Dissoziationsgrad von Elektrolyten beeinflussen können, d. h. mit anderen Worten, wenn z. B. NaCl allein in einer Lösung vorhanden ist, kann es aus vielen Möglichkeiten heraus ganz anders wirken, als wenn z. B. zugleich Traubenzucker, Harnstoff usw. zugegen sind. Es kann z. B. die Durchlässigkeit von Zellen für Na- und Cl-Ionen verändert sein, es kann die Dissoziation beeinflußt werden. Nun haben wir es im Organismus gewiß in keinem Falle weder mit reinen Cl- noch Na-Ionenwirkungen zu tun, vielmehr wird stets das vorhandene Milieu eine Resultantenwirkung einer Reihe von wirksamen Agentien zur Folge haben. Die Ergebnisse von Versuchen, ein einzelnes Ion möglichst für sich allein zur Wirkung zu bringen, haben trotzdem ein hohes Interesse.

Bereits sind mehrere Inkretstoffe in den Dienst der Therapie gestellt, jedoch gewiß bei weitem nicht immer, um physiologische Funktionen zu erfüllen, sondern um bestimmte, im betreffenden Organismus vielleicht gar nie unter normalen Verhältnissen zur Geltung kommende Wirkungen zu erzielen. Wir können zur Zeit weder die feine Dosierung nachahmen, die automatisch im Organismus vor sich geht, noch können wir in geeigneter Form die in ihm sich beständig vollziehenden Gegenmaßnahmen in Funktion setzen. Unsere ganzen Versuche sind zur Zeit noch viel zu grobe.

Noch viel schwieriger ist die Beantwortung der Frage nach der Art der Wirkung der einzelnen Inkretstoffe (auch Sendboten, Hormone genannt). Wir müssen offen gestehen, daß gerade auf diesem Forschungsgebiet der Boden des durch eindeutige Versuche Belegten sehr oft verlassen worden ist, und vielfach bloße Vorstellungen als gesicherte Befunde ausgegeben werden. Es ist dies zum Teil wohl darauf zurückzuführen, daß die Erkenntnis über Inkretwirkungen auf ganz verschiedene Weisen gewonnen worden ist. Auf der einen Seite steht der Tierversuch und auf der anderen die Beobachtung am Menschen. Es wird sehr oft übersehen, daß vielfach gar nicht vergleichbare Befunde vorliegen. Im allgemeinen entwickeln sich die Störungen beim Menschen ganz allmählich. Es ereignet sich wohl selten, daß ein bestimmtes Organ seine Funktionen mit einem Schlage einstellt. Nun können einerseits andere Gewebsarten

beim Ausfall eines Organes für dieses einspringen, und andererseits kann im Laufe des allmählich immer mehr zunehmenden Versagens eines Gewebes eine ganze Anzahl anderer Zellarten geschädigt werden, so daß wir es in keinem Augenblick mit Symptomen zu tun haben, die nur auf den Funktionsausfall eines bestimmten Organes bzw. einer bestimmten Zellart eines solchen zurückzuführen sind. In der Tat dürfte wohl mit wenig Ausnahmen jedes Krankheitsbild, das im Zusammenhang mit Störungen in Inkretbildungen steht, solche mehrerer Zellarten widerspiegeln. Im Gegensatz dazu haben wir beim Tierversuch eine ganz plötzliche Ausschaltung eines Organes mit all seinen Funktionen. Ein allmähliges Stillegen eines solchen ist nicht gut möglich, weil ja selbst ein kleiner Teil des gesamten Organes ausreicht, um seine Inkretfunktionen aufrecht zu erhalten. Wäre das nicht der Fall, dann könnte man durch teilweise Entfernung von Organteilen den Versuch unternehmen, die Quantität der betreffenden Inkrete zu beeinflussen. Für den Versuch bestimmte Zellarten allmählich in bestimmten Funktionen zu schädigen, fehlt uns aus Mangel an Kenntnissen, wie beim Menschen die Veränderungen der Inkretorgane vor sich gehen, und wodurch sie bedingt sind, jede Unterlage. Mit den Befunden beim Menschen und den Ergebnissen der Tierversuche werden dann noch jene kombiniert, die durch Anwendung von Gewebsauszügen oder von reinen Inkretstoffen an ganzen Organismen und an überlebenden Geweben erhalten worden sind. Aus diesen mannigfaltigen Bausteinen versucht der Forscher ein Mosaikbild der Bedeutung jedes einzelnen Organes innerhalb des ganzen Zellstaates eines Organismus zu entwerfen. Daß es sehr leicht verzerrt und lückenhaft sein kann, liegt auf der Hand. Unsere Aufgabe ist es, zunächst den eindeutigen, durch einwandfreie Versuche und Beobachtungen erhaltenen Ergebnissen nachzugehen.

Wir wollen zunächst die Frage aufwerfen, ob überhaupt eine Berechtigung besteht, besondere Organe als Inkretionsgewebe hervorzuheben, d. h. gibt es in der Tat, wie vielfach angenommen wird, Gewebe, die die besondere Aufgabe haben, Stoffe mit ganz besonderen Wirkungen hervorzubringen, die in anderen Organen bestimmte Aufgaben erfüllen? Wäre das der Fall, dann könnte man die gesamten Leistungen der einzelnen Zellarten des Organismus als von zwei Seiten aus beherrscht sich vorstellen und in gewissem Sinne zwei Zentralen annehmen: auf der einen Seite ist es Nervengewebe, das Funktionen vermittelt, und zwar im anregenden oder gar auslösenden und im hemmenden Sinn und auf der anderen bedingen bestimmte, von gewissen Zellarten bereitete und von ihnen in die Blutbahn abgegebene Stoffe bestimmte Leistungen. Ein Blick auf das in der Einleitung zu dieser Vorlesung Ausgeführte belehrt schon, daß wir offenbar gar nicht berechtigt sind, die Funktion der Inkretion auf einige wenige Organe zu beschränken. Vielmehr scheint jede einzelne Zellart in irgend einer Weise in ihren Funktionen von anderen Zellarten abhängig zu sein und zugleich selbst wieder bestimmend auf Funktionen von solchen einzuwirken. So ist die Schleimhaut der Pars pylorica ein Inkretionsorgan, indem bestimmte seiner Zellarten Sekretin (Gastrin) abgeben. Das gleiche gilt von jenen Zellen der Dünndarmschleimhaut, die jene Stoffe an die Blutbahn abgeben, die einen Einfluß auf die Tätigkeit der Pankreasdrüsenzellen haben. Wo wir hinblicken, treffen wir auf Wechselbeziehungen! Die ganze Selbststeuerung der Stoffwechselvorgänge wird ausschließlich von solchen beherrscht.

Ein Vorgang bedingt den anderen. Ohne Zweifel haben wir alle Übergänge zwischen Stoffen, die in den Zellen entstehen und an Ort und Stelle, d. h. in diesen bestimmte Wirkungen entfalten bis zu solchen, die zur Abgabe kommen, sei es nun nach außen, z. B. in den Verdauungskanal, um in diesem Vorgänge zu vermitteln, die für den Organismus von entscheidender Bedeutung sind, oder nach innen z. B. in die Blutbahn, um, in dieser fortgeführt, in bestimmten Zellarten Einfluß auf bestimmte Zellprozesse zu gewinnen. Man könnte alle diese Stoffe als Kretine bezeichnen und im besonderen von Sekretinen (z. B. die Fermente der Verdauungssäfte), von Inkretinen und von Endokretinen sprechen. Unter den letzteren wären Stoffe zu verstehen, die an Ort und Stelle ihrer Entstehung ihre Wirkung entfalten, d. h. die die Zelle nicht verlassen.

Es spricht vieles dafür, daß wir in den als Drüsen mit der Funktion der Inkretion allen anderen Organen gegenüber gestellten Geweben nichts prinzipiell Besonderes vor uns haben. Während wir jedoch von den übrigen Organen außerdem noch besondere Leistungen kennen und z. B. bei der Leber, dem Verdauungskanal usw. neben Inkretionsvorgängen noch andere Funktionen ohne weiteres in Erscheinung treten, so wissen wir von der Schilddrüse, den Epithelkörperchen usw. nichts anderes zu berichten, als daß sie Inkretstoffe aussenden. Dabei ist durchaus möglich, ja im höchsten Maße wahrscheinlich, daß in den Zellen dieser Organe sich Funktionen vollziehen, die in anderer Weise dem gesamten Organismus zugute kommen. Es ist sehr wohl möglich, daß sie dem Blute bestimmte Stoffe entnehmen und daraus Produkte erzeugen, die ohne bestimmte Wirkungen hervorzubringen, Bedeutung für den Stoffwechsel besitzen. Vor allem ist der Möglichkeit zu gedenken, daß alle Gewebe des Organismus in irgend einer Weise an der Aufrechterhaltung einer bestimmten Zusammensetzung des Blutplasmas beteiligt sind. Sie ist unter normalen Verhältnissen innerhalb sehr enger Grenzen konstant, d. h. es finden nur innerhalb einer bestimmten Breite Schwankungen statt. Es gilt dies nicht nur für die quantitative Zusammensetzung des Plasmas, sondern auch für die qualitative und vor allem auch für die ganzen Zustandsformen mit dem Ausdrucke ihrer besonderen Eigenschaften. Das Verhältnis der Ionen zu den nicht dissoziierten Anteilen des Plasmas, der spezifische Zustand der kolloiden Teilchen mit ihren fein abgestuften Beziehungen zu allen im Plasma vorhandenen Stoffen, ihrem Quellungsgrad usw., alle diese Einzelheiten verstehen sich nicht von selbst. Beständig strömen während der Verdauung neue Stoffe ins Blut. Bald leistet da, bald dort eine Zellart etwas Besonderes. Es bilden sich unentwegt Stoffwechselzwischen- und -endprodukte. Fortwährend ist Gelegenheit geboten, die Reaktion des Blutes, seinen osmotischen Druck, seine Zusammensetzung nach dieser oder jener Richtung zu verschieben. Der Umstand, daß innerhalb gewisser Grenzen unsere sämtlichen Zellen (mit wenigen Ausnahmen: Linse, Kornea) beständig von Blut gleichen Aufbaus umspült sind, erfordert besondere Maßnahmen. Gewiß haben die sogenannten Inkretionsorgane auch in dieser Richtung bedeutungsvolle Aufgaben zu erfüllen. Es darf über dem Suchen nach Inkretionsfunktionen das Forschen nach anderen Leistungen der in Frage kommenden Organe nicht vernachlässigt werden. Das eine steht fest: es ist bis jetzt in keinem einzigen Falle geglückt, die Funktionen eines Inkretionsorganes durch Zufuhr des aus ihm gewonnenen reinen Inkretstoffes nach allen Richtungen

hin vollständig zu ersetzen! Entweder spielt das Inkretionsorgan neben der Abgabe eines spezifischen Stoffes noch eine andere Rolle im Organismus oder aber, es kommen mehrere Inkretstoffe in Frage.

Erwähnen möchten wir, daß auch dem folgenden Punkte viel zu wenig Beachtung geschenkt worden ist. Es ist durchaus nicht bewiesen, daß jedes Inkretionsorgan nur spezifische Inkretstoffe hervorbringt. Es ist ganz gut denkbar, daß eine Gruppe von Organen gewisse Funktionen in gleicher Weise mittels gleicher oder doch ähnlicher Produkte beeinflußt. Es könnten sich dann diese beim Ausfall eines Organes unter sich vertreten [1]).

Wir müssen das ganze Problem der Inkretion spezifisch wirkender Stoffe noch von einem anderen Gesichtspunkte aus betrachten. Liegen die Verhältnisse wirklich so, daß ein bestimmtes Organ Stoffe abgibt, die einen ganz bestimmten Vorgang allein in bestimmter Richtung beeinflussen? Wir wollen vorweg nehmen, daß der Ausfall einer Reihe von Organen das Wachstum beeinflußt. Man hat den Ausdruck Wachstumsdrüsen geprägt, und von Wachstumsstoffen gesprochen. Nun wissen wir, daß bestimmte Aminosäuren, wie Zystin, Lysin, Arginin, Tryptophan usw. das Wachstum stark beeinflussen. Darüber hinaus kennen wir noch unbekannte Stoffe, Vitamine genannt, bei deren Fehlen in der Nahrung das Wachstum stillsteht [2]). Es kommt in Gang, sobald man diese dem Organismus zuführt. Es werden offenbar erst durch das Zusammenwirken einer ganzen Reihe von Produkten jene Bedingungen geschaffen, die einerseits den Anreiz zum Wachstum abgeben und zugleich das, was uns als Wachstum imponiert, bewirken. Wir möchten mit diesem Beispiel zum Nachdenken anregen! Wir sprechen leichthin von Wachstum und von Wachstumsstörungen! Wir vergessen über Einzelerscheinungen, wie kompliziert der ganze Vorgang der Wachstumsanregung und seiner Durchführung ist. Vertiefen wir uns in die zahlreichen Faktoren, die erfüllt sein müssen, um Wachstum zu gewährleisten, dann versteht sich ganz von selbst, daß mannigfache Möglichkeiten seiner Störung gegeben sind. Damit kommen wir auf eine Feststellung von grundlegender Bedeutung. Bleiben wir beim Wachstum. Wir haben gesehen, daß eine ganze Reihe von Stoffen es beeinflussen. Wachstum bedeutet Ansatz, d. h. die Stoffwechselbilanz der wachsenden Zelle bzw. des wachsenden Organismus ist positiv. Es findet Anbau statt. Dazu ist das notwendige Baumaterial erforderlich. Wir wollen annehmen, daß wir einen Organismus vor uns haben, der im Wachstum stillsteht, obwohl jenes Alter, indem es zum Abschluß kommt, noch nicht erreicht ist. Es besteht nun die Möglichkeit, daß in der Nahrung die Wachstums-Vitamine fehlen. Wir führen sie zu und sehen keinen Erfolg! Das bedeutet, daß nicht Mangel an diesen Stoffen die Ursache mangelnden Wachstums sein kann. Ist nun eine Wachstumsdrüse in ihren Funktionen gestört? Diese Möglichkeit besteht. Wir schließen vielleicht auf eine solche, jedoch möglicherweise ohne Grund. Was nützen alle wachstumsanregenden und das Wachstum unterhaltenden Stoffe, wenn in den Zellen, die auf jene Impulse antworten sollen, etwas nicht in Ordnung ist! [3]) Es kann z. B.

---

[1]) Vgl. hierzu: *Emil Abderhalden* u. *Ernst Gellhorn: Pflügers* Archiv. **182**. 28 (1920); **187**. 243 (1921); **193**. 47 (1921). — [2]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXII. — [3]) *Emil Abderhalden:* Klin. Wochenschr. Jg. **3**. 267 (1924). — *Robert Ehrström:* Ebenda. Jg. **3**. 769 (1924).

Baumaterial fehlen, und zwar kann es sich um Mangel von Spuren eines unbedingt notwendigen Bausteins handeln, der im Organismus nicht aufgebaut werden kann. Ohne Zweifel beherrscht das Wachstum das Gesetz des Minimums. Ist an einem Baustoffe Mangel, dann nützt das Angebot der übrigen Bausteine selbst im Überfluß nichts. Es ist aber auch denkbar, daß in der Zelle Bedingungen herrschen, die das Wachstum nicht aufkommen lassen. Es kann somit eine Wachstumsstörung vorliegen, die ganz charakteristisch für ein Versagen bestimmter Wachstumsdrüsen zu sein scheint. und dennoch braucht das nicht der Fall zu sein. Wird man einst die Wachstumsdrüsen durch aus ihnen isolierte, genau bekannte Stoffe ersetzen können, dann läßt sich leicht feststellen, auf welcher Ursache im einzelnen Falle das gestörte Wachstum beruht. Wir haben übrigens einen interessanten Fall des Unwirksamwerdens von Wachstumsstoffen, das ist jene Periode des Lebens, in der das Knochensystem und insbesondere die Röhrenknochen das Längenwachstum still legen. Finden nun die Wachstumsstoffe keine Angriffspunkte mehr, oder gibt es Produkte oder, allgemeiner ausgedrückt, Bedingungen, die das Wachstum hemmen? Das letztere ist sehr wahrscheinlich, denn wir werden noch erfahren, daß auch beim Erwachsenen Wachstum möglich ist, allerdings, was das Skelett anbetrifft, nur noch an seinen Enden. Wir können Gewebe aus dem Körper entfernen und außerhalb desselben unter geeigneten Bedingungen wieder Wachstum erzielen.

Es ist sehr bemerkenswert, daß, um bei Züchtung von Zellen in Plasma außerhalb des Körpers Wachstum zu erzielen, ein Auszug aus embryonalem Gewebe notwendig ist. Es ist dabei nicht gleichgültig, wie alt das Tier war, dessen Plasma man als Nährboden für das zu züchtende Gewebe verwendet. Je älter es ist, um so mehr überwiegen wachstumshemmende Stoffe[1]).

Wenn wir von Stoffen sprechen, die einen bestimmten Vorgang in entgegengesetzter Richtung beeinflussen, dann darf ihre gegenseitige Wirkung nicht einzig und allein vom Gesichtspunkt der wirksamen Mengen aus betrachtet werden. Der Organismus hat noch andere Möglichkeiten, um bald den einen oder den anderen Stoff zur Geltung zu bringen. Zunächst sei hervorgehoben, daß bekannt geworden ist, daß Inkretstoffe durch andere Produkte in ihrer Wirkung ganz erheblich gesteigert werden können. Es sei vorausgeschickt, daß jeder nach irgend einer Richtung wirksame Stoff zur Auslösung eines Vorganges einen bestimmten Reiz ausüben muß. Es gibt bei jedem Produkt eine Konzentration, von der aus es unwirksam ist, wenn sie sinkt. Steigert man sie, dann kommt man zu jenem Punkt, in dem eben gerade eine Wirkung zu erzielen ist. Man nennt diesen Schwellenwert. Wird die Konzentration über diesen Wert hinaus erhöht, dann steigert sich im allgemeinen die Wirkung bis zu einem gewissen Maximum. Es ist nun beobachtet worden[2]), daß z. B. unter der Schwelle liegende Mengen von Adrenalin (unterschwellige Dosen) durch die Anwesenheit von Aminosäuren zur Wirkung gebracht werden können. Stellen wir uns vor, daß der genannte Inkretstoff in unterschwelliger Dosis Zellen angeboten wird, so würde die Möglichkeit seiner Wirkung

[1]) *A. Carrel* u. *A. H. Ebeling:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 1266 (1923). —
[2]) *Emil Abderhalden* u. *Ernst Gellhorn: Pflüger*s Archiv. **199**. 437 (1923); **203**. 42 (1924).

von der Anwesenheit von Aminosäuren abhängig sein. Sind sie nicht zur Stelle, dann könnte ein Gegenstoff seine Wirkung entfalten. Ohne daß eine Änderung in der Konzentration der beiden Stoffe auftritt, könnte plötzlich eine Adrenalinwirkung hervortreten, wenn die Zelle Aminosäuren oder im gleichen Sinne wirksame Stoffe zur Verfügung hat. Mit ihrer Entfernung könnte der Gegenstoff wieder zur Wirkung gebracht werden usw. Es ist sehr leicht möglich, daß jeder einzelne Inkretstoff stets in unwirksamer Menge zum „Versand" kommt und erst an Ort und Stelle seiner Wirkung durch Mitwirkung anderer Stoffe Schwellenwert erreicht oder diesen überschreitet. Wir wollen diese Stoffe „Adjuvantien" nennen.

Es gibt noch andere Möglichkeiten der Verhinderung der Wirkung bestimmter Stoffe. Vielleicht ist es in jedem Falle notwendig, daß die betreffenden Produkte in die Zellen eindringen. Dazu ist erforderlich, daß die Zellgrenzschicht für sie durchlässig ist. Nun wissen wir aus reicher Erfahrung heraus, daß die Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten keine gegebene ist, sie kann vielmehr je nach den vorhandenen Bedingungen wechseln. Auf dem Wege der Veränderlichkeit der Permeabilität könnte eine Zelle bestimmte Inkretstoffe fernhalten oder sie annehmen. Endlich müssen in den Zellen selbst die Bedingungen zur Wirkung gegeben sein. Es könnte ein Inkretstoff z. B. durch Adsorption an eine der vielen vorhandenen Oberflächen unwirksam werden und zu gelegener Zeit durch Abgabe wieder zur Verfügung sein.

Von größter Bedeutung ist ohne Zweifel die folgende Beobachtung. Aus dem Nebennierenmark ist als wirksames Prinzip Adrenalin gewonnen worden. Unter anderem bewirkt eine Einspritzung einer Adrenalinlösung bestimmter Konzentration Glukosurie. Ihr geht eine Hyperglukoplasmie voraus. Ferner ist aus den *Langerhans*schen Inseln der Pankreasdrüse ein Produkt noch unbekannter Zusammensetzung gewonnen worden, das einen bestimmten Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt. Ein Symptom, das nach Zufuhr des genannten Produktes, genannt Insulin, auftritt, ist die Hypoglukoplasmie, d. h. es tritt eine Abnahme des Blutzuckergehaltes auf. Nun konnte gezeigt werden, daß die Wirkung der genannten Stoffe sehr stark von bestimmten Bedingungen abhängig ist. Sie können durch die Art der Ernährung hervorgerufen werden [1]). So reagieren Ratten, die kohlehydratfrei ernährt werden, auf Insulin viel schwächer und auf Adrenalin bedeutend stärker als kohlehydratreich ernährte Tiere. Werden Kaninchen mit Hafer gefüttert, dann zeigt Insulin eine schwächere Wirkung, als wenn die gleiche Dosis Grünfuttertieren verabreicht wird. Die erstere Nahrung enthält etwa 60% Anionen und 40% Kationen, die letztere umgekehrt etwa 60% Kationen und nur 40% Anionen. Bei Zufuhr von Adrenalin ergab sich das umgekehrte Ergebnis. Kaninchen, die „saure" Nahrung erhalten hatten, reagierten auf Adrenalinzufuhr stärker als „basisch" ernährte Tiere. Verabreicht man Adrenalin und Insulin gleichzeitig in bestimmtem Mengenverhältnis, dann läßt sich wiederum zeigen, daß die Wirkung dieser Inkrete abhängig von der Art der Ernährung ist. Sauer ernährte Kaninchen zeigen Adrenalinwirkung und basisch gefütterte den überwiegenden Insulineinfluß. Es

[1]) *Emil Abderhalden* u. *Ernst Wertheimer: Pflüger*s Archiv. **203**. 439 (1924); **205**. 547, 559 (1924); **206**. 451 (1924).

unterliegt kaum einem Zweifel, daß die genannten Inkrete in entsprechender Weise auch vom Zellstoffwechsel aus stark in ihrer Wirkung beeinflußt werden können, je nachdem analoge Bedingungen zustande kommen, wie sie die „saure“ bzw. „basische“ Nahrung hervorruft.

Es fragt sich nun, was im Organismus durch die Art der Nahrung im besonderen beeinflußt wird. Wir wissen, daß im Blutplasma Vorrichtungen vorhanden sind, die bewirken, daß eine dem Neutralpunkt sehr nahe stehende Reaktion zäh festgehalten wird. Es findet sich ein kleiner Überschuß an OH-Ionen. Gelangen in das Blut H-Ionen hinein, dann werden von Regulatoren (Puffern) — z. B. Aminosäuren, Proteinen, kurz gesagt von Ampholyten — OH-Ionen abgegeben. Umgekehrt wird ein Überschuß an diesen mit einer Infreiheitsetzung von H-Ionen abgewehrt. Lange Zeit begnügte man sich mit dieser Feststellung, bis man bemerkte, daß dieser Ausgleich Opfer kosten kann, die sich unter Umständen stark bemerkbar machen. Es handelt sich dabei um Folgendes. Zum Transport der Kohlensäure aus den Geweben nach der Ausscheidungsstätte (Kiemen, Lunge) sind Bindungsmittel notwendig. Dazu dienen unter anderem $NaHCO_3$ und Na_2HPO_4. Wenn nun das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blutplasma durch Eindringen von Säuren gestört wird, d. h. wenn Basen, die zum Transport von Kohlensäure notwendig sind, in Beschlag genommen werden, dann leidet der Kohlensäuretransport. Es mußte nun geprüft werden, ob die „saure“ Nahrung das Basen-Säure-Gleichgewicht verschiebt, d. h. die Alkalireserve herabsetzt. Das ist nun in der Tat der Fall.

Die Betrachtung der geschilderten Beobachtungen zeigt, daß ein bestimmter Inkretstoff in reichlicher Menge kreisen kann, ohne daß er zur Wirkung kommt, weil die Bedingungen für diese ungünstig sind. Nehmen wir zum Beispiel an, daß in einem bestimmten Augenblick das Säure-Basen-Gleichgewicht nach der sauren Seite verschoben ist, dann ist die Insulinwirkung behindert und die des Adrenalins begünstigt. Der umgekehrte Fall liegt vor, wenn das erwähnte Gleichgewicht nach der basischen Seite neigt. Es können minimale Abweichungen nach der einen oder anderen Seite hin schon wirksam sein.

Schließlich interessiert uns noch die Frage nach der Anregung zur Abgabe von Inkretstoffen. Gibt es inkretorische Nervenbahnen? Diese Frage wird für fast alle Inkretionsorgane bejaht. Wir werden auf sie bei den einzelnen Organen zurückkommen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es außer Nervenimpulsen noch andere Bedingungen gibt, die die Inkretion bewirken. Es spricht manche Beobachtung dafür, daß eine Art von Selbststeuerung der Inkretabgabe durch den Bedarf gegeben ist, und zwar dürften vor allem jene Inkrete, die in den Stoffwechsel eingreifen, durch jene Nahrungsstoffe und ihre Abkömmlinge, auf deren Umwandlung sie Einfluß haben, gerufen werden. Es ist dabei in erster Linie an das Insulin und das Adrenalin zu denken, die beide in Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel stehen. Auch die Zusammensetzung des Blutes kann zur Inkretbildung anregen.

Weiterhin ergibt sich die Frage nach dem Wesen der Wirkung der Inkretstoffe. Sie ist sehr schwer zu beantworten. Zunächst ist es auffallend, daß bestimmte Inkretstoffe nur bestimmte Gewebsarten beeinflussen. So wirkt das Adrenalin auf alle vom Nervus sympathicus innervierten Organe ein. Es muß somit in diesem Falle eine ganz bestimmte Beziehung

zwischen dem Inkretstoff und bestimmten Zellarten vorhanden sein. Vielleicht sind jene Zellen durchlässig für Adrenalin und andere Zellarten nicht. Es ist auch denkbar, daß in manchen Zellen die notwendigen Bedingungen zur Entfaltung der Wirkung eines Inkretstoffes fehlen. Es ist auch an eine enge chemische Strukturbeziehung des Inkretstoffes zu bestimmten Zellinhaltsstoffen gedacht worden. Ein Beweis für eine solche Annahme konnte jedoch bis jetzt nicht erbracht werden. Man hat auch an eine Beeinflussung der in den Zellen vorhandenen Ionen durch Inkretstoffe gedacht[1]). In der Tat wissen wir, daß bei Veränderung der Mengenverhältnisse einzelner Ionen, wie z. B. Ca-Ion, Na-Ion, Mg-Ion, K-Ion usw., bald die Wirkung des einen oder anderen Ions sich geltend machen kann. Es ist durchaus nicht gesagt, daß die Inkretstoffe direkte Wirkungen zu entfalten brauchen. Sie können durch Milieuveränderungen (Beeinflussung des Zellinhaltes) wirken oder Stoffe zur Geltung bringen, die bis dahin unwirksam waren, weil ein Gegenstoff ihnen das Gleichgewicht hielt. Der Möglichkeiten sind sehr viele! Beweise für eine bestimmte Art von Wirkung besitzen wir nicht. Wir erkennen nur das Endergebnis: ein bestimmter Erfolg! Hervorheben möchten wir nur noch, daß es einen Irrweg bedeuten würde, wollte man jede Inkretwirkung in genau der gleichen Weise erklären. Im Organismus sind alle Vorgänge in innigster Weise zusammengekoppelt. In der Zelle bedingt ein Vorgang den anderen. Das gleiche gilt für die Organe und den gesamten Organismus. Ohne unser Zutun laufen ungezählte Vorgänge fortlaufend in geregelter Weise ab. Schwerste Störungen sind die Folge, wenn an irgend einer Stelle die endlos laufende Kette von Einzelvorgängen behindert ist. Zahlreiche Regulatoren greifen beständig ein, um alle Abweichungen von den bestehenden Gleichgewichten immer wieder durch Gegenmaßnahmen zu beantworten. Ungezählte Ausgleichsreaktionen greifen überall ein. Gewiß haben dabei die Inkretstoffe aller Organe des Organismus eine große Rolle zu spielen, ebenso, wie in den Zellen selbst die Endokretstoffe.

Besonders hervorheben möchten wir noch, daß die Inkretstoffe in äußerst geringen Mengen ihren Einfluß auf bestimmte Zellfunktionen ausüben. Es erinnert ihre Wirkung in mancher Beziehung an die der Fermente und der Vitamine. Es ist viel zu wenig berücksichtigt, wie sehr der Organismus mittels kleinster Stoffmengen das gewaltige Gebiet seiner mannigfaltigen Funktionen beherrscht. Für den Forscher birgt diese grundlegende Tatsache die Quelle für manche vergebliche Bemühung, Inkretstoffe zu erkennen, in sich. Es ist sehr schwer, Spuren im Organismus zu folgen. Das hat zur Folge, daß uns das Schicksal keines einzigen Inkretstoffes genau bekannt ist. Wir möchten z. B. gerne erfahren, was im Organismus aus dem von der Nebenniere abgegebenen Adrenalin wird. Es verschwindet! Es ist leicht möglich, daß Abbaustufen von diesem Inkretstoff bestimmte Wirkungen entfalten, d. h. daß ein Inkretstoff nach erfolgter Verwandlung neue Aufgaben erfüllen kann.

In neuerer Zeit sind Beobachtungen bekannt geworden, die es wahrscheinlich machen, daß Funktionsbeeinflussungen von Organen, für die bisher angenommen wurde, daß ihnen auf dem Wege von Nerven-

[1]) Vgl. *H. Zondek* u. *T. Reiter:* Z. f. klin. Medizin. **99**. 139 (1923) — *H. Zondek:* Deutsche med. Wsch. **50**. 364 (1924).

bahnen direkt Erregungen übertragen würden, in Wirklichkeit auch über Inkretstoffe vermittelt werden, d. h. es wird angenommen, daß durch den Einfluß des Nervensystems in bestimmten Zellen Veränderungen geschaffen[1]) oder Stoffe abgegeben werden, von denen aus nun der spezifische Einfluß auf bestimmte Funktionen ausgeht. So ist daran gedacht worden, daß die sekretorischen Nervenfasern die Drüsenzellen nicht direkt beeinflussen, sondern bewirken, daß Stoffe abgegeben werden, die ihrerseits die Sekretion in Gang bringen. So wurden z. B. Speicheldrüsen mit einer Nährlösung durchspült und beobachtet, wie sich die Sekretion verhielt[2]). Wurde nun zu der genannten Lösung etwas Speichel hinzugefügt, dann trat vermehrte Speichelabgabe auf. Entsprechende Beobachtungen liegen für die Drüsen des Magens vor[3]). Während diese Feststellungen nicht so eindeutig bewiesen sind, daß nicht auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten in Frage kämen, als gerade die Annahme von in den Sekreten befindlichen, die Sekretion anregenden und unterhaltenden Stoffen, sind für andere Funktionen Versuche bekannt geworden, die, wenn sie keinen Sonderfall darstellen, berufen sind, das Wesen der Innervation zu klären. Während der Darmbewegung beobachtet man eine Zunahme von freiem Cholin[4]). Es kommt zum Abbau von diese Verbindung enthaltenden Produkten (insbesondere von Lezithin)[5]). Nun wirkt diese Substanz fördernd auf die Tätigkeit der Darmmuskulatur ein. Ferner ist beobachtet worden, daß ein unter Nervenwirkung stehendes Herz Stoffe abgibt, die auf ein nicht durch Nervenreiz einseitig beeinflußtes Herz so einwirken, als wäre auch bei ihm jener Nerveneinfluß im Gange[6]). Wir können, da wir den Einfluß der Reizung der Herznerven auf die Tätigkeit dieses Organes noch nicht besprochen haben, nicht tiefer in das gestellte Problem eindringen, wir kommen noch eingehend auf es zurück — es möge genügen, die Aufmerksamkeit auf Forschungen gelenkt zu haben, die die Möglichkeit eröffnen, daß dem Inkretionsvorgang sehr wahrscheinlich eine viel umfassendere Bedeutung zukommt, als bisher angenommen worden ist. Es würde das Herz in die Reihe der Inkretionsorgane eintreten, wenn seine Muskulatur unter dem Einfluß von Stoffen arbeiten würde, die in ihr erzeugt oder von besonderen Zellen hervorgebracht werden. Immer mehr verwischt sich der Unterschied zwischen den als Inkretionsorgane im besonderen gegen alle übrigen Organe des Organismus abgegrenzten Gewebe. Mehr und mehr zeigt sich, daß wir gar nicht berechtigt sind, den Inkretionsorganen eine scharf abgegrenzte Sonderstellung zuzuweisen. Alle Zellarten sind in irgend einer Weise in das gemeinsame Geschehen im Organismus eingestellt. Alle liefern Stoffe teils bekannter, teils noch unbekannter Art, die an irgend einer Stelle vermittelnd und anregend in Stoffwechselvor-

[1]) So wird angenommen, daß der N. vagus Kalium-Ion zur Geltung bringt, während der N. sympathicus Ca-Ion ins Übergewicht bringt. Vgl. hierzu Bd. II, Vorlesung X. — *S. G. Zondek:* Biochem. Z. **132**. 362 (1922). — *E. Wollheim:* Ebenda. **151**. 416 (1924). — [2]) *J. Demoor:* Arch. internat. de physiol. **13**. 187 (1913); Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belg. 1913. — [3]) *Koch:* The Americ. J. of physiol. **51**. 469 (1920). — [4]) Vgl. S. 44. — [5]) Vgl. hierzu auch *Emil Abderhalden* und *Paffrath: Pflügers* Arch. **207** (1925). — [6]) *O. Loewi: Pflügers* Arch. **189**. 239 (1921). — *O. Loewi* und *E. Navratil:* Ebenda. **206**. 123, 135 (1924). — Vgl. auch *W. H. Howell:* Americ. J. of physiol. **15**. 280 (1906). — *W. H. Howell* und *W. Duke:* Ebenda. **21**. 51 (1908). — *E. Atzler* u. *Erich Müller: Pflügers* Arch. **207**. 1 (1925). — Vgl. weitere Literatur Vorlesung XXIII und Bd. II, Vorlesung X.

gänge eingreifen. Es hat zwar im zusammengesetzten Organismus eine Arbeitsteilung stattgefunden. Das bedeutet jedoch nicht, daß die einzelne Zellart ein Dasein für sich führt, vielmehr bleibt der Zusammenhang aller Zellen des Organismus gewahrt. Nicht ein Gewebe führt ein Sonderdasein. Das Nervengewebe ist seinerseits wieder abhängig von der Zuführung von Sendboten. Eine ganze Reihe von Zentren unterstehen z. B. in ihrer Funktion der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, und diese ist wieder abhängig vom Zellstoffwechsel und vor allem von der Kohlensäurebildung. Umgekehrt arbeitet das Nervensystem wieder über bestimmte Produkte, deren Infreiheitsetzung es veranlaßt. Gewiß vollziehen sich viel mehr Funktionen, als wir zur Zeit ahnen, auf dem Wege der Beeinflussung der in den Zellen vorhandenen Stoffe und vor allem der Art ihres Zustandes. Es kommen dabei so feine Veränderungen in Frage, daß wir ihnen mit unseren noch sehr groben Methoden gar nicht folgen können. Dabei ereignen sich Phasenverschiebungen, Umladungen, Bildung von Potentialdifferenzen usw., alles Vorgänge, die ihrerseits sofort zu Gegenmaßnahmen anregen.

Gestreift sei noch kurz das so wichtige Problem der Zusammenarbeit von Nerv und Inkretstoff. Wir wissen z. B., daß der N. sympathicus Funktionen vermittelt, die auch das Adrenalin beeinflussen kann. In welchen Beziehungen stehen nun diese beiden Möglichkeiten einer Beeinflussung bestimmter Leistungen von Geweben? Es spricht in dem angeführten Beispiel vieles dafür, daß das Adrenalin nur dann zur Wirkung gelangt, wenn ganz besondere Anforderungen an die in Frage kommenden Organe gestellt sind, d. h. unter gewöhnlichen Verhältnissen beherrscht der N. sympathicus mit seinem Antagonisten allein die betreffenden Organfunktionen. Gilt es aber solche rasch auf Höchstleitungen einzustellen, dann kommt es zur Inkretion von Adrenalin und zur Entfaltung seiner Wirkung.

Überblicken wir alles, was wir hier angeführt haben, dann entrollt sich vor unseren Augen ein wundervolles Bild feinst abgestufter Zusammenarbeit eines Zellstaates. Wir lernen verstehen, daß man von bestimmten Gesichtspunkten aus die Zelle als Einheit des Organismus betrachten kann. Vom biologischen Standpunkte aus müssen wir im zusammengesetzten Organismus über sie hinweg bestimmte zu Organen vereinigte Zellgruppen als Einheit auffassen. Auch das genügt nicht! In letzter Linie ist es der gesamte Organismus, der die funktionelle Einheit darstellt, d. h. sein Leben ist die Resultante von ungezählten Einzelfunktionen, die alle einem Ziel untergeordnet sind. Wohl vermag man ein Organ für sich längere Zeit überlebend zu erhalten, wohl gelingt es über eine sehr lange Zeit hinaus einzelne Zellen außerhalb des Organismus zu züchten[1]), wir haben jedoch dann nur die Einzelleistungen von Geweben oder Zellen vor uns, jedoch nicht ein Wesen mit vollendeter Selbststeuerung. Wird dem Organ nicht dauernd in jeder Hinsicht gut abgestimmte Nährlösung zugeführt, dann versagen seine Zellen. Sie gehen rasch zugrunde. Das im Reagenzglas

[1]) Interessant ist, daß die außerhalb des Organismus gezüchteten Gewebsarten viele ihnen eigentümliche Eigenschaften verlieren. Diese Feststellung ist noch lange nicht ausreichend ausgewertet, ergibt sich doch vielleicht die Möglichkeit, durch kombinierte gemeinsame Züchtung verschiedener Zellarten von einem neuen Standpunkte aus einen Einblick in das Zusammenwirken von solchen zu erhalten.

gezüchtete Gewebe bedarf sorgfältigster Fürsorge. Es fehlt die Vernichtung schädlicher Stoffe und die selbständige Regelung aller Einzelvorgänge. Das Wachstum ist ungehemmt. Der bestimmende Einfluß von Sendboten aus anderen Zellarten fehlt.

Auch in unserem Organismus sind Zellen vorhanden, die ein selbständiges Dasein zu führen scheinen. Es sind dies die Lymphozyten. In Wirklichkeit ist ihre Bildung ganz gewiß auch vom Einfluß bestimmter Stoffe abhängig. Ferner dürften sie selbst in viel höherem Grade, als wir anzunehmen geneigt sind, selbst durch Abgabe von Stoffen in mancherlei Vorgänge im Organismus eingreifen. Wir wissen z. B., daß sie Fermente abgeben und dadurch an Orten außerhalb des Verdauungskanales den Abbau von zusammengesetzten Verbindungen einleiten und auf diese Weise eine extra-enterale Verdauung herbeiführen. Diese wichtige Funktion macht sich überall da geltend, wo im Organismus fremde Substanzen auftreten, wie es z. B. bei der Fibrinbildung der Fall ist. Durch Abbau tritt Lösung ein. Es wird die Resorption und damit die Entfernung des fremden Stoffes bewirkt. Auch hier liegt eine Selbststeuerung des Organismus vor. Bestimmte Stoffe oder auch vielleicht physikalische Vorgänge, die z. B. mit dem Gerinnungsvorgang verknüpft sind — Fibrin entsteht aus einem dem Organismus wohl vertrauten Eiweißstoff, dem Fibrinogen —, rufen bestimmten Lymphozyten. Sie werden zur Abgabe von spezifisch eingestellten Stoffen angeregt. Mit ihrem Erscheinen setzt der Verdauungsvorgang ein. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß die Wanderzellen — Lymphozyten — ihrerseits auch unter dem Einfluß von Inkretionsorganen stehen, vermögen sie doch bei Tieren, denen die Milz oder die Schilddrüse fehlt, nicht im gleichen Umfange Stoffe in sich aufzunehmen, wie unter normalen Verhältnissen[1]). Überall, wo wir hinblicken, stoßen wir auf Wechselbeziehungen. Es wird noch ausgedehnter, mühevoller Forschungen und einer weit gehenden Verfeinerung der Methoden bedürfen, ehe wir in der Lage sein werden, sie alle zu überblicken und das Wesen ihrer Leistung zu erkennen.

Zum Schlusse möchten wir noch der Schwierigkeiten gedenken, die der eindeutigen Zurückführung einer bestimmten Störung innerhalb des Organismus auf das Versagen eines bestimmten Organes oft entgegenstehen. Wenn wir von der Vorstellung ausgehen, daß Gruppen von Organen mit Inkretbildung zusammenhängen und sich gegenseitig in ihren Funktionen beeinflussen und darüber hinaus gemeinsame Aufgaben in anderen Geweben erfüllen, dann ist es im Einzelfalle sehr schwer, die Frage zu entscheiden, welche Ausfallserscheinungen primär mit jenem Organ zusammenhängen, dessen Funktion ausgeschaltet worden ist, und welche nur indirekt dadurch bedingt sind, daß ein zweites und drittes usw. Organ von dem ersteren nicht mehr den für bestimmte Funktionen erforderlichen Anreiz erhält und infolgedessen nun seinerseits auch in Einzelfunktionen versagt. Vielleicht beruht auf derartigen Möglichkeiten die Erscheinung, daß die Entfernung verschiedener Organe aus dem Körper zu ähnlichen Folgeerscheinungen führen kann. Junge Tiere ohne Schilddrüse und solche ohne Thymus und endlich solche, denen die Hypophyse genommen ist, sehen sich in mancher Beziehung ähnlich.

---

[1]) Vgl. hierzu *L. Asher* u. *K. Furuya:* Biochem. Z. **147**. 410 (1924). — *L. Asher* u. *J. Masuno:* Ebenda. **152**. 302 (1924). — Vgl. hierzu auch Vorlesung XXIII.

Schließlich noch ein Wort über die Möglichkeit quantitativer und qualitativer Störungen in der Bildung und Abgabe von Inkreten. Nachdem festgestellt ist, daß selbst geringe Reste von Inkretorganen ausreichen, um jene Erscheinungen nicht aufkommen zu lassen, die entstehen würden, wenn sie ganz fehlten, ist es nicht ohne weiteres verständlich, daß Störungen infolge einer zu geringen Inkretion möglich sein sollen, soweit abgegebene Inkretmengen noch imstande sind, Wirkungen zu entfalten und nicht gänzlich unwirksame Dosen in Frage kommen. Eher denkbar ist eine periodisch ganz verhinderte Inkretbildung. Nach einiger Zeit ist dann wieder Inkret zur Stelle. Ist es abgegeben, so vergeht wieder Zeit, bis von neuem Inkretstoffe zur Verfügung stehen. Es würde unter diesen Umständen ein gänzliches Versagen mit einem zeitweiligen Genügen abwechseln. Es ist leicht verständlich, daß unter diesen Umständen sich ganz allmählich Störungen bestimmter Art entwickeln können. Sie nähern sich denen, die bei dauerndem Ausbleiben bestimmter Inkrete auftreten.

Leichter verständlich als eine andauernde, nur zu geringe, jedoch noch wirksame Inkretion — die wir, wie schon betont, für unwahrscheinlich halten — ist eine über die Norm hinausgehende Bildung von Inkretstoffen von seiten eines oder mehrerer Inkretionsorgane. Wir sprechen dann von einer Hyperfunktion. Es ist möglich, daß es Störungen im Inkretionsvorgang gibt, die sich in einer Überproduktion von Inkreten äußern, wir möchten jedoch hervorheben, daß in Wirklichkeit die Verhältnisse außerordentlich viel verwickelter liegen, als in dem Ausdruck Überfunktion verborgen liegt. Es kann in der Tat eine Inkretmenge, die keineswegs über die Norm hinaus geht, infolge besonderer Bedingungen eine zu große Wirkung entfalten. Es braucht z. B. nur jener Stoff, der eine entgegengesetzte Wirkung entfaltet, in zu geringer Menge zugegen zu sein. Oder es finden sich von jenen Stoffen, die wir Adjuvantien genannt haben, zu große Mengen. Es sei in dieser Richtung an das Verhalten des Magens bei Ausschließung der Wirkung eines der antagonistisch wirkenden Nervensysteme erinnert (vgl. S. 31). Schalten wir z. B. den N. splanchnicus aus, dann haben wir eine große Störung vor uns. Der Magen führt heftige Bewegungen aus. Wüßten wir nicht, daß der Hemmungsnerv der Magenmuskulatur seiner Wirkung beraubt ist, dann würden wir ohne Zweifel auf eine Übererregbarkeit des N. vagus schließen. In Wirklichkeit fehlt nur das Gegengewicht. Die Störung ist viel geringer, wenn beide „Zügel", an denen der Magen geführt wird, ausgeschaltet sind! Genau ebenso kann eine Hyperfunktion eines Organes in Hinsicht auf die Inkretbildung vorgetäuscht sein, weil ein anderes Organ, das die Gegenstoffe liefert, versagt. Eine weitere Möglichkeit einer besonders ausgesprochenen Wirkung eines Inkretstoffes kann darin begründet sein, daß z. B. Nerven durch bestimmte Bedingungen in ihrer Erregbarkeit beeinflußt sind, und z. B. auf bestimmte Reize leichter ansprechen als sonst. Das gleiche kann auch für bestimmte Zellen der Fall sein.

Noch viel schwieriger ist die Entscheidung der Frage nach einer qualitativ veränderten Inkretion. Man hat von einer Dysfunktion gesprochen. Was unter diesem Ausdruck gemeint ist, ist wohl nirgends klar zum Ausdruck gekommen. Man kann sich darunter vorstellen, daß Inkretstoffe zur Abgabe gelangen, die in ihrer Konstitution von den normaler-

weise gebildeten abweichen und daher auch andere Wirkungen entfalten. Solange es nicht möglich ist, an Hand der Substanzen selbst zu beweisen, daß eine derartige Abweichung der Tätigkeit von Inkretionsorganen möglich ist, ist es müßig der an sich unwahrscheinlichen Annahme nachzugehen. Viel eher ist der folgende Fall möglich. Soweit unsere Kenntnisse reichen, werden die spezifisch wirkenden Stoffe von den Zellen nicht in reiner Form abgegeben, vielmehr erfolgt die Inkretion wie die Sekretion, d. h. es werden Begleitstoffe mitgegeben. Ihre Bedeutung und ihre Art kennen wir noch nicht. Es ist wohl denkbar, daß in allen Fällen Gemische bestimmter Stoffe zur Wirkung gelangen. Treten in den Mengenverhältnissen dieser Produkte Veränderungen ein, dann kann das Gemisch der wirksamen, auf einander eingestellten Stoffe ganz neue Eigenschaften haben und dem entsprechend auch Wirkungen besonderer Art entfalten, ohne daß auch nur ein Bestandteil an und für sich qualitativ verändert ist. Es kann somit die Gesamtheit der einer Inkretion zugrunde liegenden Substanzen vermehrt sein, oder aber es handelt sich nur um eine absolute oder relative Steigerung der Menge des einen oder anderen Stoffes — sie kann eine nur scheinbare sein, indem von anderen Stoffen zu geringe Mengen gebildet werden. Es sei in dieser Hinsicht an die zu große oder zu geringe Salzsäureabgabe im Magensaft mit all den anschließenden Folgeerscheinungen erinnert.

Diese Auseinandersetzungen enthüllen ohne weiteres, daß noch gewaltige Lücken in unseren Kenntnissen über die Inkretion herrschen. Die Vertiefung in all die verschiedenartigen Möglichkeiten von Störungen von Zellfunktionen läßt uns im einzelnen Falle aufmerken! Es kommt die Zeit, in der die Anzahl der bekannten Inkretstoffe größer sein wird als jetzt. Die Fragestellungen können dann immer schärfer umgrenzt und damit eindeutigere Antworten erwartet werden.

Es lockt, Parallele zur Tätigkeit der Sekretionsorgane zu ziehen und die Frage aufzuwerfen, ob eine ruhende Drüsenzelle auch beim Inkretionsorgan sich von einer tätigen, d. h. inzernierenden unterscheiden läßt. In der Tat ist es bei verschiedenen Inkretionsorganen — z. B. bei der Nebenniere und der Schilddrüse — geglückt, Veränderungen nachzuweisen, jedoch liegen die Verhältnisse noch bei weitem nicht so klar, wie bei den Sekretionsorganen. Ohne Zweifel entnimmt das Inkretionsorgan das Baumaterial zur Bildung von Inkreten dem Blute (oder der Lymphe). Die Zelle bildet spezifisch zusammengesetzte Stoffe und bereitet bestimmte Begleitstoffe. Stets ist ein gewisser Vorrat an Material zur Inkretion bereitgestellt. Gewiß geben die Inkretionsorgane nicht unausgesetzt Inkrete ab, vielmehr wird auch hier, wie bei den Sekretionsorganen, ein bestimmter Reiz notwendig sein. Er kann durch Nerven — inkretorische Fasern — vermittelt sein oder durch das Blut und in diesem durch bestimmte Stoffe. Je nach der Aufgabe, die zu erfüllen ist, reagieren die Zellen der Inkretionsorgane in fein abgestimmter Weise. Normalerweise ist jedenfalls jedes Inkretionsorgan in der Lage, auf bestimmte Anforderungen zu antworten.

Besonders hervorheben möchten wir noch, daß die inzernierenden Zellen nur dann ihre Aufgabe vollwertig erfüllen können, wenn ihnen das zur Bildung der Inkretstoffe notwendige Material zur Verfügung steht. Vielleicht muß es im einzelnen Falle von ganz besonderer Art sein. Es ist wohl möglich, daß das Baumaterial nicht an Ort und

Stelle in den Zustand gebracht wird, von dem aus die Verwandlung in das endgültige Produkt erfolgt. Es könnte sein, daß auch in dieser Hinsicht verschiedene Organe zusammenarbeiten. Damit eröffnen sich neue Möglichkeiten von Störungen.

Zum Schlusse sei noch hervorgehoben, daß der Gedanke, es könnten bestimmte Organe Stoffe bilden, die im Organismus eine wichtige Rolle spielen, gewiß sehr alt ist, trifft man doch in der Volksmedizin vergangener Zeiten auf Angaben, die beweisen, daß gewisse Organe, vor allem Geschlechtsdrüsen, zur Behebung bestimmter Leiden verwendet wurden. Die wissenschaftliche Erforschung des ganzen Problems der Inkretion knüpft an eine Beobachtung von *E. Brown-Séquard*[1]) an. Er prüfte, was für Folgeerscheinungen bei Tieren auftreten, wenn man ihnen die Nebennieren fortnimmt. Ferner hat er an sich den Einfluß subkutaner Einspritzungen von Hodensaft studiert und so die Organotherapie, d. h. die Behandlung von durch Ausfall von Organfunktionen auftretenden Erscheinungen durch Inhaltsstoffe aus den betroffenen Geweben entsprechenden Organen normaler Organismen begründet. Es hatte aber auch schon *Brown-Séquard* Vorgänger gehabt, nicht nur, daß die Idee einer Inkretion mehr oder weniger klar zum Ausdruck gekommen wäre (*Johannes Müller* 1830; *Claude Bernard* 1855), vielmehr hat *A. A. Berthold* bereits 1849[2]) Tierversuche mit Exstirpation und Transplantation von Hoden ausgeführt. So exstirpierte er z. B. zwei Hähnen A und B beide Hoden und verpflanzte dann einen Hoden des Tieres A in die Bauchhöhle des Tieres B und umgekehrt. Er beobachtete, daß die so behandelten Hähne ihren männlichen Habitus beibehielten. Die Tiere zeigten Kampflust, Fortpflanzungstrieb, Wachstum des Kammes und der Bartlappen. *A. A. Berthold* schloß auf eine Einwirkung der Hoden auf dem Blutweg auf den Organismus, nachdem er ausdrücklich die Möglichkeit einer Beeinflussung auf dem Nervenweg besprochen und ausgeschlossen hatte. Er hat die Tiere ferner seziert und sich davon überzeugt, daß die Hoden eingeheilt waren.

---

[1]) *E. Brown-Séquard:* C. r. de l'Acad. des sc. **43**. 422, 542 (1856); **45**. 1036 (1857). — Von allgemeinen Darstellungen über Inkretion seien genannt: *Ernest H. Starling:* Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. F. C. W. Vogel, Leipzig 1906. — *L. Krehl:* Über die Störung chemischer Korrelationen. F. C. W. Vogel, Leipzig 1907. — *B. Biedl:* Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. 3. Aufl. 1916 und 4. Aufl. 1922. Hier findet sich eine umfassende Literaturzusammenstellung. — *E. Gley:* Die Lehre von der inneren Sekretion. Ernst Bircher, Bern-Leipzig 1920. — *A. Weil:* Die innere Sekretion. J. Springer, Berlin 1922. — *Lewellys F. Barker:* Endocrinology and Metabolism. 5 Bände. D. Appleton & Cie., London und New-York 1922. — [2]) *B. B. Berthold:* Archiv f. Anat. u. Physiol. 42 (1849).

Vorlesung 9.

Die Funktionen der Schilddrüse.

Wenden wir uns nun jenen Organen zu, von denen wir Inkretbildung als einzige, bisher für sie nachgewiesene Funktion kennen, und beginnen wir mit der Schilddrüse. Wir wollen zunächst der Frage nachgehen, ob sich aus dem Bau dieses Organes Hinweise auf eine bestimmte Funktion ableiten lassen. Zunächst fällt die reichliche Versorgung des bei uns und zahlreichen Tieren in Gestalt eines paarigen Organes in der Höhe des Kehlkopfes liegenden Gewebes mit Blutgefäßen auf. Es äußert sich dies schon an der braunroten Farbe der Schilddrüse und dem leicht veränderlichen Volumen. Durch Erweiterung der Blutgefäße kommt es zu einem vermehrten Blutzufluß und dadurch zu einer Vergrößerung des Organes. Umgekehrt kann das Volumen der Drüse durch Verengerung der Gefäße sinken. Die beiden „Lappen" der Schilddrüse sind beim Menschen zumeist vor dem Anfangsteil der Trachea durch eine Brücke (Isthmus) verbunden. Sie ist verschieden stark entwickelt und besteht aus drüsigem Gewebe. Bei vielen Tieren und vereinzelt auch beim Menschen fehlt übrigens diese Zusammenfassung der beiden Schilddrüsenlappen zu einem einheitlichen Organ. Die feinere Struktur der Schilddrüse läßt sie als alveoläre Drüse erscheinen[1]). Von einer derben Kapsel, die das Organ umgibt, verlaufen Scheidewände in das Innere der Schilddrüse und bewirken die Abgrenzung von Läppchen. Weitere bindegewebige Stränge umgeben Follikel von in der Regel kugeliger oder ovoider Gestalt. Jeder Follikel zeigt ein einschichtiges Epithel von zumeist kubischer, seltener zylindrischer Gestalt. Es sind zwei Arten von Follikelzellen unterschieden worden, nämlich Hauptzellen und Kolloidzellen. Die letzteren enthalten eine homogene, stark lichtbrechende, lebhaft Farbstoffe, wie z. B. Eosin, aufnehmende Substanz. Sie wird in Form kleiner Tröpfchen in das von den Drüsenzellen umschlossene Lumen des Follikels abgegeben[2]). Es spricht manches dafür, daß die erwähnten Hauptzellen sich von den Kolloidzellen nur durch ihren Funktionszustand unterscheiden. Hervorgehoben sei noch, daß das „Kolloid", das von den Kolloidzellen gebildet und abgegeben wird, beim Fötus des Menschen schon im 4. Monat feststellbar

---

[1]) Vgl. u. a. *M. Heidenhain:* Anat. Anz. **54**. 141 (1921). — [2]) Vgl. hierzu *O. Langendorff:* A. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 219 (1889). — *K. Hürthle: Pflügers* Arch. **56**. 1 (1894). — *O. E. Anderssen:* A. f. Anat. (u. Physiol). 177 (1894). — *S. Wail: Virchows* Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **240**. 290 (1922). — *R. R. Bensleey:* Americ. J. of Anat. **19**. Nr. 1 (1916).

ist[1]). In den Follikelzellen lassen sich Umwandlungen der Mitochondrien feststellen, die ohne Zweifel mit der Inkretbildung in engstem Zusammenhang stehen[2]). Das sogenannte Kolloid ist auch in den Lymphbahnen der Schilddrüse angetroffen worden. Hervorgehoben sei noch, daß zahlreiche Nervenbahnen in dieses Organ hineinziehen[3]). Sie entstammen zum Teil dem N. sympathicus (dieser versorgt in der Hauptsache die Blutgefäße) und dem N. vagus (N. laryngeus superior und N. recurrens). Die Nervenbahnen bilden ein dichtes Geflecht, dessen Ausläufer bis zu den Follikelzellen verfolgt werden konnten, an deren basalen Flächen sie in kleinen Auftreibungen enden.

Aus der vorstehend gegebenen Darstellung des feineren Baues der Schilddrüse ergibt sich ohne weiteres, daß sie ihren Namen als Drüse vom morphologischen Standpunkte aus mit Recht führt. Es fragt sich nun nur, ob dem ganzen Bau des Organes auch die Funktionen einer solchen entsprechen. Gerade der Umstand, daß es einen drüsenartigen Bau hat und in seiner Entwicklung Anklänge an eine Drüse mit einem Ausführungsgang zeigt, ist es wohl gewesen, daß man lange Zeit hindurch die Schilddrüse als ein in Rückbildung befindliches Organ betrachtet hat. In der reichen Versorgung mit Blutgefäßen wollte man eine Schutzvorrichtung erkennen. Es sollte das Zentralnervensystem vor zu reicher Blutzufuhr und den damit zusammenhängenden Erscheinungen bewahrt werden. Jetzt wissen wir bestimmt, daß die Schilddrüse als Drüsenorgan tätig ist. Spezifisch ausgerüstete Zellen bilden bestimmte Stoffe, die entweder direkt an die Blutbahn abgegeben werden oder auf dem Umweg über Lymphbahnen. Bei keinem anderen Inkretionsorgan ist es geglückt, die Beweise für eine Inkretion so scharf zu führen, wie gerade bei der Schilddrüse, und dennoch stehen wir noch vor vielen Rätseln. Außerordentlich schwer ist, die Frage zu entscheiden, ob sie in bestimmten Leistungen selbständig oder abhängig von anderen Organen ist. Es sei schon hier hervorgehoben, daß verschiedene Forscher der Auffassung sind, daß die morphologisch der Schilddrüse nahestehenden Glandulae parathyreoideae, auch genannt Epithelkörperchen, mit ihr zusammenarbeiten. Auch von der Hypophyse wird eine enge Wechselbeziehung zu der Schilddrüse angenommen. Ebenso wird die[4]) Thymus in Beziehung zu ihr gebracht und darüber hinaus noch eine Reihe weiterer Organe. Im Brennpunkt unseres Interesses steht zur Zeit die Frage, welche Stellung die Epithelkörperchen zur Schilddrüse haben. Bereits bei Beginn der experimentellen Erforschung der Schilddrüsenfunktion haben sie sich geltend gemacht, indem eine ganze Reihe von Beobachtungen erst in dem Augenblick verständlich wurden, als man die Epithelkörperchen von der Schilddrüse abzutrennen lernte. Mehr und mehr bildete sich die Lehre aus, daß beide Organe getrennte Funktionen vollführen, jedoch eng zusammenarbeiten. Neuerdings fehlt es nicht an Bestrebungen, die Epithelkörperchen als die übergeordneten Organe hinzustellen, von deren Leistungen die der Schilddrüse unmittelbar abhängen. Wir werden uns einstweilen jener Ansicht anschließen, die einer verschiedenen Funktion beider Organarten zuneigt.

[1]) Vgl. hierzu *F. Livini:* Arch. ital. di anat. e di embriol. **18**. 522 (1922). — [2]) *F. M. Nicholson:* J. of experim. med. **39**. 63 (1924). — [3]) Vgl. *W. Braeucker:* Anat. Anz. **56**. 225 (1922). — [4]) Richtiger ist der Artikel „der", allgemein gebräuchlich ist jedoch die Bezeichnung „die" Thymus (-drüse).

Damit sind sehr enge Wechselbeziehungen zwischen den beiden Organen nicht ausgeschlossen.

Beginnen wir mit der Besprechung von Forschungen, die zum Ziel hatten, durch den Versuch am Tiere die Bedeutung der Schilddrüse für den Organismus klarzulegen. Im Anschluß daran sei großzügiger „Experimente" der Natur gedacht, die neben Tieren insbesondere am Menschen durchgeführt sind.

Der grundlegende Versuch ist der folgende. Es wird einem in jeder Hinsicht gesunden Organismus die Schilddrüse vollständig entfernt. Zuvor wird sein Gesamtstoffwechsel genau verfolgt. Es ist ferner seine Körpertemperatur durch längere Zeit hindurch regelmäßig gemessen worden. Übrigens kann zum Vergleich jederzeit ein gleichaltriges, möglichst gleich schweres Tier des gleichen Geschlechtes und der gleichen Art herangezogen werden. Nach der Entfernung der Schilddrüse bestimmt man wiederum den Gaswechsel, den Stickstoffstoffwechsel, den Energieumsatz, den Mineralstoffwechsel, ferner verfolgt man das Verhalten der Körpertemperatur. Derartige Versuche werden über Monate und, wenn möglich, über Jahre hindurch ausgeführt. Gleichzeitig verfolgt man das ganze Aussehen der Tiere, ihr ganzes Verhalten, wie Freßlust, Pflege des Felles, Geschlechtstrieb usw. Werden die Versuche abgebrochen, oder stirbt das Versuchstier, dann folgt eine peinlich genaue Sektion zur Feststellung, ob die Schilddrüse wirklich vollkommen entfernt war, und nicht akzessorische Drüsen ihre Funktionen weiter geführt haben. Endlich wird das Verhalten anderer Organe geprüft, d. h. festgestellt, ob bestimmte Gewebsarten infolge der Schilddrüsenentfernung in ihrem Aussehen qualitativ bzw. quantitativ oder in beiden Richtungen verändert sind. Je weiter man in der Erkenntnis der Störungen gekommen ist, die dem Ausfall der Funktionen eines Organes folgen, um so feiner und detaillierter sind auch die Fragestellungen geworden. In dieser Richtung wird in Zukunft die Forschung weiter schreiten und gewiß noch manchen wertvollen Befund erbringen. So interessiert uns das Verhalten des Blutzuckers, die Reaktion des Blutes, seine Alkalireserve, sein Gehalt an bestimmten Bestandteilen, die Atemtätigkeit einzelner Zellarten, ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie z. B. die Durchlässigkeit der Zellgrenzschicht usw. Ferner interessiert es uns, zu erfahren, ob Veränderungen im Nervensystem anzutreffen sind, ob z. B. bestimmte Nervenbahnen auf bestimmte Reize leichter oder schwerer einen Erfolg herbeiführen usw.

Es zeigte sich nun sehr bald, daß wir nicht schlechthin von den Folgen der Exstirpation der Schilddrüse sprechen können, vielmehr sind sie zwar in bestimmten Grundlinien bei einer bestimmten Tierart unabhängig vom Alter der Tiere gleich, darüber hinaus zeigen jedoch wachsende Tiere Besonderheiten. Bei ihnen sind die Ausfallserscheinungen ganz besonders klar in die Augen springend, indem nach Entfernung der Schilddrüse das Wachstum in ganz charakteristischer Weise gestört ist. Ferner ergab sich, daß das Fehlen der Schilddrüse nicht bei jeder Tierart zu den gleichen Folgeerscheinungen führt. Es trifft dies vor allem auf erwachsene Tiere zu, denen das genannte Organ entfernt wird. Pflanzenfresser vertragen vielfach das Fehlen der Schilddrüse ohne besondere Erscheinungen. So kann man erwachsene Meerschweinchen ohne Schilddrüse jahrelang am Leben erhalten. Es fehlen unter gewöhnlichen Um-

ständen feststellbare Erscheinungen fast vollkommen[1]). Doch zeigen sich auch bei diesen Tieren erhebliche individuelle Schwankungen, die unter Umständen allerdings dadurch bedingt sein können, daß bei den einen Tieren nur die Schilddrüse mit ihren Funktionen in Wegfall gekommen ist, während bei anderen vielleicht das eine oder andere Epithelkörperchen mit betroffen ist. Es braucht nur durch die Operation, z. B. durch eine Narbe, die Möglichkeit einer guten Ernährung eines Epithelkörperchens in Frage gestellt zu sein.

Schildern wir zunächst das Verhalten junger Tiere, denen die Schilddrüse vollständig weggenommen wird! Um einen Vergleich zu haben, wählt man im allgemeinen einen ganzen Wurf von Tieren. Wenn auch bei von ein und derselben Mutter geborenen Tieren recht große individuelle Unterschiede vorliegen können, so ist man, wenn der gleiche Versuch mit dem gleichen Ergebnis wiederholt wird, doch berechtigt, dieses in Zusammenhang mit dem Eingriff zu bringen. Einem Teil der Jungen des Wurfes läßt man die Schilddrüse, einem anderen Teil entfernt man sie unter sorgfältiger Schonung der Epithelkörperchen. Das letztere ist bei Herbivoren im allgemeinen leicht zu erreichen, weil Schilddrüse und Epithelkörperchen zumeist räumlich weit genug auseinander liegen, was bei den Karnivoren vielfach nicht der Fall ist, ja bei vielen Tierarten liegen sie in engstem Zusammenhang mit der Schilddrüse und werden mit dieser entfernt, wenn nicht ganz besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Das ist der Grund, weshalb ein großer Teil von Mitteilungen über Folgen der vollständigen Entfernung der Schilddrüse — vor allen Dingen, wenn Versuche an Karnivoren geschildert sind — in Wirklichkeit Ausfallserscheinungen umfassen, die dem Wegfall des Komplexes Schilddrüse-Epithelkörperchen zukommen.

Abb. 37.

Schaf, 6 Monate alt, dem am 10. Lebenstage die Schilddrüse entfernt wurde (nach *v. Eiselsberg*).
Entnommen: *Artur Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1. Bd. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

Man hat den Ausdruck „thyreo-prive" Erscheinungen geprägt. Er ist wenig schön, jedoch allgemein eingeführt. Es soll zum Ausdruck kommen, daß einem Organismus eine bis dahin normal funktionierende Schilddrüse fortgenommen worden ist. Nun verfolgt der Beobachter die Folgeerscheinungen über möglichst lange Zeiten hinaus und stellt fest, daß während die Kameraden der operierten Tiere sich in bekannter Weise entwickeln, die operierten Tiere sich in mehr oder weniger auffälliger Weise anders verhalten. Es entstehen Zwerge (vgl. Abb. 37—40), jedoch nicht proportionierte. Man hat von einer Wachstumshemmung

[1]) Wir werden noch erfahren, daß trotzdem Veränderungen im Organismus (mangelhafte Wärmeregulation usw.) vorhanden sind.

gesprochen. Es zeigt sich eine starke Verzögerung der Knochenbildung im Epiphysenknorpel und in den Synchondrosen, während die periostale Verknöcherung nicht beeinflußt zu sein scheint. Die mikroskopische Untersuchung der Epiphysenlinie ergibt eine Verminderung der normalen Zellwucherung, verbunden mit direkten Degenerationserscheinungen und Zellzerfall[1]). Die Folgen dieser Störung in der Entwicklung der Knochen zeigen sich vor allem bei sämtlichen Röhrenknochen sehr deutlich. Sie bleiben bis zu einem Drittel und mehr im Längenwachstum zurück. Bei manchen Tierarten, wie z. B. den Ziegen hat man auch eine Verkürzung des Schädels beobachtet.

Abb. 38.

Kontrolltier zu dem in Abb. 37 dargestellten Schafe (nach *v. Eiselsberg*).
Entnommen: *Artur Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1. Bd. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

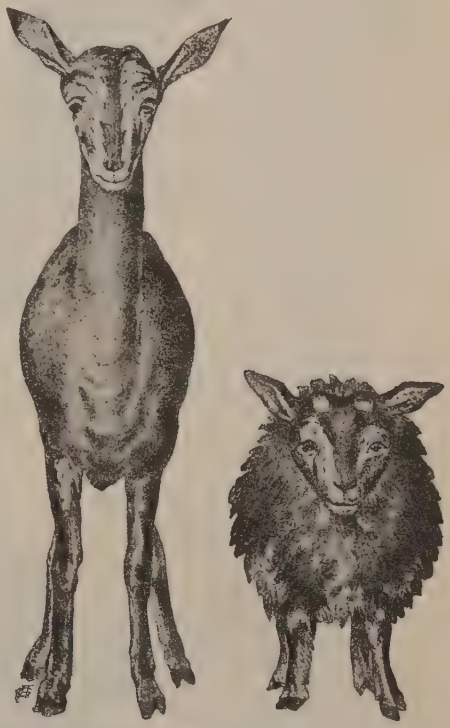
Mit der Zeit zeigen sich noch zahlreiche weitere Erscheinungen, die alle beweisen, daß der jugendliche, schilddrüsenlose Organismus schwer geschädigt ist. Die Zähne bleiben im Wachstum zurück. Die Haut beantwortet das Fehlen der Schilddrüsenfunktionen je nach der Tierart verschieden. Bei Kaninchen bleibt zumeist der Haarwuchs zurück. Bei Ziegen hat man im Gegenteil das Entstehen eines dichten Felles mit langen Haaren, die sich leicht ausziehen lassen, beobachtet. Es sind ferner Veränderungen an den Hörnern, Klauen, Hufen festgestellt[2]). Bei Meer-

[1]) Vgl. *F. Hofmeister:* Beitr. zur klin. Chir. 11 (1894). — *A. v. Eiselsberg:* Arch. f. klin. Chir. **49**. 207 (1895); Deutsche Chirurgie. Lief. 38 (1901). — *Moussu:* Recherches sur les fonctions thyreoïdienne et parathyreoïdienne. Paris 1887. C. r. de la soc. de biol. 271 (1892). — *O. Lang:* Mitteil. aus Kliniken u. med. Instit. d. Schweiz. **3**. 513, 543 (1895). — *V. Horsley:* Proceed. of the royal soc. of London. **38**. 6 (1895); **40**. 7 (1896). — *Zietschmann:* Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde. **23**. 461 (1907); Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. **19**. 355 (1908). — [2]) Vgl. u. a. *S. Simpson:* Quarterly J. of physiol. **14**. 161, 185, 199 (1924).

schweinchen beobachtet man manches Mal auch stark gelichtetes Fell, jedoch nicht immer.

Bei Hunden und Katzen sind gleichfalls Wachstumsstörungen festgestellt, doch äußern sie sich in manchen Einzelheiten anders als bei den Herbivoren. Die Röhrenknochen bleiben bei ihnen kurz, dabei sind sie auffallend zart, während die letzteren kurze, dicke und plumpe Knochen aufweisen. Der Schädel bleibt auch im Wachstum zurück. Das Stirnbein ist vorgewölbt und das Nasenbein eingezogen.

Abb. 39.



Rechts: 4 Monate alte Ziege, der am 21. Lebenstage die Schilddrüse entfernt worden ist. Links: Kontrolltier aus dem gleichen Wurfe (nach *v. Eiselsberg*).

Entnommen: *Artur Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1. Bd. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

Bevor wir uns der Frage nach der Ursache der Wachstumsstörung zuwenden, wollen wir weitere Veränderungen, die im Gefolge der Athyreosis auftreten, besprechen. Bei den Herbivoren bemerkt man im allgemeinen, jedoch individuell sehr verschieden ausgesprochen, eine Apathie. Der Unterschied im äußeren Verhalten von schilddrüsenlosen und normalen jungen Tieren wird besonders auffällig, wenn man sie beim Spiel beobachtet. Junge Kaninchen, Ziegen, Lämmer usw. sind sehr beweglich und vollführen ausgelassene Sprünge. Die schilddrüsenlosen Tiere verhalten sich im allgemeinen ruhig. Sie antworten nicht, wenn ihre gesunden Kameraden sie zum Mitspringen bewegen wollen. Man erhält nicht nur den Eindruck einer großen Schwerfälligkeit, vielmehr erscheint bei den Tieren die Intelligenz herabgesetzt [1]). Bei den Karnivoren sind die eben besprochenen Erscheinungen oft nicht sehr ausgesprochen. Die Verminderung der Intelligenz kann fehlen. Ferner ist die Apathie nicht schweren Grades. Es ergeben sich jedoch große individuelle Unterschiede. Von zwei aus demselben Wurf stammenden, schilddrüsenlosen Katzen (operiert Ende der vierten Woche) lag die eine mit wenig Ausnahmen zusammengerollt in der Sonne oder an einem sonstigen warmen Platze. Sie spielte nie spontan. Das andere Tier sprang ganz geschickt einem Papierfetzen nach, der an einer Schnur fortgezogen wurde, doch war sie sehr leicht ablenkbar. Sie setzte das Spiel nie längere Zeit

[1]) Vgl. z. B. *H. S. Liddell*: Proceed. of the soc. of experim. biol. and med. **19**. 423 (1922).

Abb. 40.

Hundegeschwisterpaar im Alter von einem Jahre. Dem Tiere links wurde im Alter von 3 Wochen die Schilddrüse entfernt (nach *Artur Biedl*).
Entnommen: *Artur Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1. Bd. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

fort. Beide Tiere starben ohne besondere, den Tod anzeigende Symptome gezeigt zu haben, nach 8 beziehungsweise 12 Wochen.

Namentlich bei Herbivoren findet man oft eine Atonie des Darmes. Sie macht sich durch den vorgetriebenen Bauch nach außen hin geltend. Weiterhin ist ein starkes Zurückbleiben in der Entwicklung der Genitalien festgestellt. Es ist auf eine Minderfunktion der Keimdrüsen zurückzuführen. Es sei gleich hier angefügt, daß bei im jugendlichen Alter der Schilddrüse beraubten Tieren die Thymus länger als sonst groß bleibt, ferner ist eine Vergrößerung der Hypophyse und in geringem Grade auch der Nebennieren festgestellt worden.

Wir kommen nun zur Besprechung derjenigen Störung, von der vielleicht alle anderen Erscheinungen direkt abhängen, nämlich zu der ganz allgemeinen Herabsetzung des gesamten Stoffwechsels. Es fehlt diesem der Ansporn, der notwendige

Schwung! Träge folgen sich die einzelnen Vorgänge. Der Gaswechsel ist herabgesetzt. Untersucht man den gesamten Gaswechsel eines schilddrüsenlosen Tieres, dann findet man einen verminderten Sauerstoffverbrauch [1]). Es wird weniger Kohlensäure abgegeben. Der Energiewechsel ist entsprechend eingeengt. Die Körpertemperatur ist im allgemeinen niedriger als bei normalen Tieren. Der Stickstoffstoffwechsel ist gleichfalls erheblich beeinflußt. Auch beim Mineralstoffwechsel läßt sich die Verlangsamung in mancher Hinsicht nachweisen. Auffallend gestört ist auch die Freßlust.

Die eben geschilderte Herabsetzung des Stoff- und Energieumsatzes ist bei schilddrüsenlosen Tieren je nach ihrer Art sehr verschieden ausgesprochen. So kann man Meerschweinchen ohne Schilddrüse jahrelang beobachten und feststellen, daß die Körpertemperatur annähernd normal ist und auch der Gaswechsel sich wieder bedeutend hebt. Sobald man jedoch schilddrüsenlose und normale Tiere Sauerstoffmangel aussetzt, dann zeigen die letzteren zuerst Anzeichen der Erstickung. Schilddrüsenlose Meerschweinchen weisen ferner bei Abkühlung ein tieferes Fallen der Körpertemperatur auf als normale Tiere. Es vergeht bei ihnen auch längere Zeit als bei letzteren, bis wieder eine bestimmte Körpertemperatur eingestellt ist [2]).

Der allgemein herabgesetzte Stoffwechsel führt im Laufe der Zeit zu einem Zustand, der Kachexie genannt worden ist. Er umfaßt alle jene Erscheinungen, die wir schon geschildert haben, wie Veränderungen der Haut und ihrer Gebilde, verlangsamte geistige und körperliche Tätigkeit, träger Stoffwechsel. Erwähnt sei noch, daß bei Blutverlusten die Neubildung des Blutes stark verzögert ist [3]), Wunden heilen sehr langsam. Nerven regenerieren auch nur sehr zögernd und zum Teil unvollkommen [4]). Erwähnt sei noch, daß ganz vereinzelt ödematöse Veränderungen in der Haut beobachtet worden sind, wobei als Ursache der Schwellung eine muzinähnliche Masse festgestellt wurde. Wir kommen auf diese Erscheinung, Myxödem genannt, noch zurück [5]).

Wir haben die Folgeerscheinungen beschrieben, die nach vollständiger Entfernung der Schilddrüse unter Erhaltenbleiben der Epithelkörperchen zutage treten, und zwar wenn sie bei im Wachstum befindlichen Tieren vorgenommen wird. Wird bei erwachsenen Tieren eine Athyreosis erzeugt, dann sind namentlich, wenn die Beobachtungszeit eine kurze ist und keine genaueren Feststellungen über den Stoffwechsel angestellt werden, häufig erstaunlich wenig Ausfallerscheinungen zu beobachten. Es gilt dies vor allem für manche Herbivoren. Bei genauerem Zusehen findet man jedoch in jedem Falle charakteristische Störungen, die allerdings je nach der Tierart und auch je nach dem Individuum verschieden ausgeprägt sind. Leider sind nicht immer Sektionsprotokolle mitgeteilt, so daß ungewiß bleibt, ob nicht vereinzelt Tiere zur Beobachtung gekommen sind, bei denen die Schilddrüse gar nicht vollständig entfernt war. In wieder anderen Fällen sind vielleicht Epithel-

---

[1]) Vgl. u. a. *Leon Asher* u. *M. Dubois:* Biochem. Z. **82**. 141 (1917). — *L. Asher* u. *F. H. Messerli:* Ebenda. **97**. 40 (1919). — *L. Asher* u. *O. Hauri:* Ebenda. **98**. 1 (1919). — *F. Pedotti* u. *M. Branovačky:* Schweiz. med. Wochenschr. **53**. Nr. 21 (1923). — [2]) Eigene, noch nicht veröffentlichte Versuche. — [3]) *L. Asher* u. *M. Dubois:* Biochem. Z. **82**. 141 (1917). — [4]) *G. Marinesco* u. *J. Minea:* Ann. de biol. **1**. 1 (1911). — [5]) *J. Wagner v. Jauregg:* Wiener med. Blätter. 771 (1884). — *V. Horsley:* Proceed. of the royal soc. of London. **38**. 6 (1885); **40**. 7 (1896). — *Moussu:* Recherches l. c. S. 164.

körperchen mit ausgeschaltet worden. Einen großen Einfluß auf das Ergebnis der Entfernung der Schilddrüse hat wahrscheinlich die Art und Weise, wie andere Organe sich verhalten. Der Umstand, daß nach Wegnahme der Schilddrüse Vergrößerungen der Epithelkörperchen, der Hypophyse (unter Vermehrung kolloider Substanz), der Nebennieren beobachtet worden sind, läßt die Deutung zu, daß diese Gewebe wenigstens in mancher Hinsicht für die Schilddrüse einspringen. Je ausgiebiger und rascher das geschieht, um so geringer bilden sich die Ausfallserscheinungen aus. Versagen auch sie, dann kommen diese in voller Entwicklung zur Beobachtung. Ohne Zweifel spielt auch die Art der Ernährung eine große Rolle.

Beim erwachsenen Tier fehlen selbstverständlich die Wachstumsstörungen, im übrigen sind alle oben erwähnten Folgeerscheinungen vorhanden. Vor allem findet sich der verminderte Stoff- und Energieumsatz. Ferner können sich mit der Zeit schwere Veränderungen an der Behaarung, an sonstigen Hautgebilden (Hörnern, Klauen usw.) herausbilden. Die Regeneration ist erschwert, kurz und gut, es liegen alle Zellvorgänge darnieder. Die Tiere werden mehr und mehr apathisch. Es entwickelt sich die typische Kachexia thyreopriva[1]).

Bevor wir uns der Frage zuwenden, wodurch der gehemmte Stoffwechsel hervorgerufen sein könnte, wollen wir uns mit dem Probleme befassen, ob nicht die Möglichkeit besteht, sämtliche Störungen beim schilddrüsenlosen Tiere auf eine gemeinsame Grundlage zurückzuführen; oder mit anderen Worten: muß für die Wachstumshemmung ein spezifischer Einfluß der Schilddrüse auf den Vorgang des Wachstums angenommen werden, oder stellt die Wachstumshemmung einen Teil der allgemeinen Stoffwechselhemmung dar? Wachstum ist gleichbedeutend mit lebhaften Stoffwechselvorgängen unter Ansatz von Stoffen. Es vollziehen sich eingehende Umwandlungen. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe sind in der wachsenden Zelle lebhaft. Es wird Energie umgesetzt. Stoffwechselhemmung und Wachstum in normalen Grenzen sind nicht gut denkbar. Gewiß bedingt die erstere eine Hemmung des letzteren. Ebenso kann man sich vorstellen, daß die allmählich sich entwickelnden Störungen, wie Veränderungen der Haut und ihrer Gebilde, Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, wenig rege geistige Tätigkeit, Apathie, Mangel an Bewegungen usw. in letzter Linie alle sich vom verlangsamten Stoffwechsel herleiten. Wir wissen, daß er quantitativ verändert ist, dagegen ist noch nicht erforscht, ob nicht auch qualitative Veränderungen vorliegen. Es ist wohl denkbar, daß manches Produkt, das in gewisser Konzentration zu Schädigungen führt, infolge des verlangsamten Stoffwechsels nicht rasch genug beseitigt wird. Sicherlich bedingt im Laufe der Zeit eine Störung die andere. Es hält dann sehr schwer, direkte und indirekte Störungen zu unterscheiden. Dazu kommt, daß andere, wie wir noch erfahren werden, bedeutungsvolle Organe, wie die Keimdrüsen, die Hypophyse, die Nebennieren und auch die Epithelkörperchen Veränderungen aufweisen. Die ersteren zeigen eine herabgesetzte

[1]) Vgl. z. B. *Ernst Hagenbach:* Mitt. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 18. 329 (1907).

Funktion. Das hat natürlich auch Folgen! Die Hypertrophie der übrigen der genannten Organe muß sich ebenfalls in irgend einer Form auswirken. Schon diese wenigen Überlegungen zeigen, wie verwickelt in jedem Einzelfall das Problem der auf das Versagen eines bestimmten Organes zurückführbaren Störungen ist.

Bereitet es schon Schwierigkeiten, die Frage eindeutig zu beantworten, ob die Schilddrüse auf das Wachstum in spezifischer Weise einwirkt, oder aber dieses bei Ausfall ihrer Funktionen ausschließlich in Abhängigkeit mit dem darniederliegenden Zellstoffwechsel gehemmt ist, so steigern sich diese noch ganz erheblich, wenn Stellung zu all den Funktionen der Schilddrüse genommen werden soll, die ihr im Laufe der Zeit zuerkannt worden sind. So soll die Schilddrüse bei der Wärmeregulation des Körpers durch Abgabe von Wärmestoffen mitwirken[1]). Die für diese Ansicht beigebrachten Ergebnisse genügen jedoch nicht. Die herabgesetzte Körpertemperatur nach Wegnahme der Schilddrüse kann einzig und allein der Ausdruck des herabgesetzten Stoffwechsels sein. Bei Winterschläfern ist gefunden worden[2]), daß die Schilddrüse vor Beginn der Schlafperiode Veränderungen im Sinne einer Herabsetzung ihrer Tätigkeit aufweist. Es ist wohl möglich, daß dadurch jener stark herabgesetzte Stoffwechsel eingeleitet wird, der für den Winterschlaf so charakteristisch ist. Es liegt jedoch zur Zeit noch kein genügender Anhaltspunkt dafür vor, die Schilddrüse allein als „Winterschlafsdrüse" zu bezeichnen. Wenn wir somit nicht anerkennen können, daß die Schilddrüse besondere „Wärmestoffe" u. dgl. aussendet, d. h. über spezifische, der Wärmeregulation dienende Stoffe verfügt, so ist es dennoch sehr wahrscheinlich, daß sie durch jene Inkretstoffe, mittels derer sie den Zellstoffwechsel steigert, einen sehr wichtigen Anteil an der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur nimmt. Es ist wohl möglich, daß z. B. bei tiefer Außentemperatur, falls die anderen Einrichtungen im Organismus nicht ausreichen, um die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten, Schilddrüseninkrete den Zellstoffwechsel anfachen und so für ausreichende Wärmebildung sorgen[3]).

Sehr oft ist der Einfluß der Schilddrüse auf den Kohlehydratstoffwechsel in seinen verschiedenen Phasen erörtert und verfolgt worden. Bald wird ein solcher auf die Glykogenbildung[4]), bald auf den Blutzuckergehalt, bald auf die Assimilationsgrenze für Traubenzucker, bald auf den Kohlehydratumsatz angenommen. Vielfach wird nicht mit einer direkten Einwirkung eines Schilddrüseninkretes auf den Kohlehydratstoffwechsel gerechnet[5]), vielmehr soll der Einfluß sich über ein anderes Inkretorgan oder mehrere solcher geltend machen. Es ist dabei an die Nebenniere, die Hypophyse und die Pankreasdrüse gedacht worden[6]).

---

[1]) *G. Mansfeld* und *L. v. Pap: Pflügers* Archiv. **184**. 281 (1920). — [2]) *Leo Adler:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **86**. 159 (1920); **87**. 406 (1920). — *Paul Schenk: Pflügers* Archiv. **197**. 66 (1922). — [3]) Vgl. auch *R. Isenschmid:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **98**. 221 (1923). — Ferner *Leon Asher* und *W. Nyffenegger:* Biochem. Z. **121**. 41 (1921). — *Paul Schenk:* A. f. experim. Path. d. Pharm. **92**. 1 (1922). — [4]) Vgl. u. a. *W. Cramer* und *R. A. Krause:* Proceed. of the royal soc. (B.). **86**. 550 (1913). — *F. P. Underhill* u. *P. Saiki:* J. of biol. chem. **5**. 225 (1908). — [5]) Vgl. z. B. *W. Cramer* u. *K. M. Call:* Quart. J. of experim. physiol. **12**. 81, 97 (1918). — [6]) *H. Eppinger, W. Falta* und *C. Rudinger:* Z. f. klin. Medizin. **67**. 380 (1909).

Das Ziel der weiteren Forschung muß sein, den Anteil der Schilddrüseninkrete an ganz bestimmten Stoffwechselvorgängen genauer zu ermitteln. Es ist leicht möglich, daß sie stets mit anderen Inkretstoffen zusammen bestimmte Zellvorgänge beeinflussen. Nach der erwähnten Richtung liegen bereits einige Beobachtungen vor. So wird berichtet, daß schilddrüsenlose Tiere Guanidinessigsäure nicht zu methylieren vermögen[1]), während normale Tiere diese Synthese vollziehen. Zufuhr von Schilddrüsensubstanz und auch von Jod allein ermöglicht auch bei Athyreosis die Methylierung wieder. Daß das Vermögen zu methylieren nicht ganz allgemein gestört ist, beweist der Umstand, daß auch schilddrüsenlose Tiere bei Zufuhr von telluriger Säure Methyltellur[2]) bilden. Es ist an seinen intensiven, an Knoblauch erinnernden Geruch leicht zu erkennen. Es ist jedoch bei Athyreosis die Bildung des methylierten Tellurs herabgesetzt. Interessanterweise gehen schilddrüsenlose Tiere bei Zufuhr von solchen Dosen von telluriger Säure zugrunde, die bei normalen Tieren gar keine Erscheinungen machen[3]). Von besonderem Interesse ist die folgende, in ihrer Bedeutung noch nicht klar erkannte Feststellung[4]). Die Verbindung Azetonitril (Methylzyanid), $CH_3 . CN$, liefert beim Zerfall Blausäure. Ihre Bildung erfolgt auch im Organismus. Azetonitril wirkt dadurch giftig. Schilddrüsensubstanz (auch 3, 5-Dijodtyrosin, Thyroxin und Abkömmlinge dieser Verbindungen)[5]) (vgl. S. 174) hemmt den Abbau von Azetonitril. Auch derjenige des Morphins wird gehemmt[6]). Mit Hilfe von Azetonitril und durch Verfolgung seiner Zerlegung lassen sich Studien über das Vorhandensein von Schilddrüseninkreten z. B. im Blut machen. Die nach dieser Richtung erhaltenen Ergebnisse sind jedoch noch nicht spruchreif.

Schon frühzeitig[7]) folgten den Untersuchungen über die Folgen der vollständigen Entfernung der Schilddrüse solche über ihren Ersatz. Sie haben eine ganze Reihe von Ergebnissen gezeitigt, die Licht in Fragestellungen gebracht haben, die sich an die der Ausschaltung der Schilddrüse folgenden Ausfallserscheinungen angeknüpft haben. Unter Hinweis auf das S. 143 ff. Dargelegte seien hier nur die Marksteine dieser Seite der Erforschung der Bedeutung der Schilddrüse für den Organismus hervorgehoben. Bereits *Schiff*[8]), dem wir die ersten, allerdings nur sehr kurzfristigen Versuche über die Ausfallerscheinungen nach Entfernung der Schilddrüse verdanken, versuchte, das weggenommene Organ durch Einpflanzung an einer anderen Stelle des Körpers zu ersetzen. Es wurde einem Hunde eine Schilddrüse eines anderen Tieres der gleichen Art in die Bauchhöhle verpflanzt und dann nach Ablauf von zwei bis drei Wochen zur Entfernung der am Halse befindlichen „eigenen" Schilddrüse geschritten. Es blieben die sonst üblichen Symptome der Athyreosis

---

[1]) *B. Stuber, A. Rußmann* u. *E. A. Proebsting:* Biochem. Zeitschrift. **143**. 221 (1923). — [2]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXX. — [3]) Noch unveröffentlichte Beobachtungen von *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer*. — [4]) *Reid Hunt:* Proceed. soc. exp. biol. New-York. 18. Oktober 1905; J. of biol. chem. **1**. 33 (1905); Americ. J. of physiol. (mehrere Arbeiten) vgl. **63**. 257 (1923). — *R. Hunt* und *A. Seidell:* J. of Pharm. u. Ther. **2**. 15 (1910). — Vgl. ferner *E. Gellhorn: Pflügers* Archiv. **200**. 571 (1923). — [5]) *O. Wuth:* Biochem. Zeitschrift. **116**. 237 (1921). — *E. Gellhorn: Pflügers* Archiv. **200**. 571 (1923) — *R. Hunt:* Americ. J. of physiol. **63**. 257 (1923). — [6]) Vgl. auch *R. Gottlieb:* Deutsche med. Wschr. Nr. 47 (1912). — [7]) *Moritz Schiff:* Revue méd. de la Suisse romande. **4**. 65 (1884); Übersetzung in Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **18**. 25 (1884). — [8]) *Moritz Schiff:* Revue méd. de la Suisse romande. **4**. 425 (1884).

aus. Im Laufe der Zeit sind diese grundlegenden Versuche sehr oft mit dem gleichen Erfolge durchgeführt worden[1]). Die Schilddrüse ist dabei an den verschiedensten Stellen des Organismus zur Einheilung gekommen. Besonders beliebt ist die Milz als Einpflanzungsort geworden. Bei langfristigen Beobachtungszeiten bemerkte man, daß nach einiger Zeit mehr und mehr Erscheinungen sich entwickelten, die mit denen übereinstimmen, die man als Folgen des Fehlens der Schilddrüsenfunktionen kennt, nachdem zuvor völliges Wohlbefinden der Tiere feststellbar war. Die anatomische Untersuchung ergab dann stets, daß das implantierte Organ zugrundegegangen und zumeist völlig resorbiert worden war. Aus dem Zustand eines Tieres mit Schilddrüsenfunktionen war ein solches ohne solche hervorgegangen, ohne daß ein weiterer Eingriff von außen erfolgt war.

Der Ausfall der erwähnten Versuche zeigt, daß die Schilddrüse in der Erfüllung ihrer Aufgaben nicht unbedingt an den Zusammenhang mit bestimmten Nervenbahnen und einem bestimmten Gefäßgebiet gebunden ist. Es genügt, wenn sie im Körper in funktionsfähigem Zustand zur Stelle ist. Während jedoch das an Ort und Stelle befindliche Organ ohne Zweifel seine Funktionen in fein abgestufter Weise dem im Körper vorhandenen Bedarf anpaßt, haben wir es bei der Verpflanzung der Schilddrüse oder Teilen davon mit einem Übergang von Zellinhaltsstoffen zu tun, der vielfach der Menge nach über das physiologische Maß hinausgeht. Erhält das verpflanzte Gewebe Blutgefäße, und vermag es sich über eine längere Zeit hindurch zu halten, so wird eine gewisse Regelung in der Zusammenarbeit mit anderen Organen möglich sein. Zumeist wirkt das implantierte Organ so lange, bis es resorbiert ist, d. h. es findet keine eigentliche Inkretion statt. Es wird fremdartiges Gewebe — besonders dann, wenn die Schilddrüse nicht der gleichen Tierart entstammt (Heteroimplantation) — resorbiert, und dabei gelangen Schilddrüsenstoffe in den Kreislauf. Bereits *Schiff* hatte die Vorstellung, daß die Schilddrüse ihre Wirkung im Organismus mittels an das Blut abgegebener Stoffe entfalte. Die Feststellung, daß mittels Verfütterung von Schilddrüse die der Athyreosis eigenen Erscheinungen verhindert bzw., wenn schon vorhanden, mit Erfolg bekämpft werden können, falls sie nicht schon zu lange Zeit vorhanden waren, bestätigte[2]) die erwähnte Annahme und ermunterte zugleich zum Versuch, an Stelle des Organes zunächst Auszüge, Preßsäfte u. dgl. zu verwenden und schließlich der Frage nachzugehen, ob es nicht möglich sei, wirksame Stoffe in reiner Form aus dem Schilddrüsengewebe abzutrennen und mit ihnen bestimmte, für dieses charakteristische Wirkungen zu erzielen. Es war ein langer und sehr schwieriger, an Enttäuschungen reicher Weg zurückzulegen, bis man soweit war, Inkretstoffe der Schilddrüse zu isolieren. Er ist noch lange nicht ganz durchmessen! Ohne Zweifel enthält die Schilddrüse mehrere wirksame Inkretstoffe.

Bevor wir auf jene Untersuchungen eingehen, die das Ziel haben, Stoffe, die für die Schilddrüse charakteristische Wirkungen hervor-

---

[1]) Vgl. z. B. *A. v. Eiselsberg:* Wiener klin. Wschr. **5**. 81 (1892). — *Enderlen:* Mitt. aus d. Grenzgebieten der Medizin und Chir. **3**. 474 (1898). — *H. Salzer:* A. f. klin. Chir. **89** (1909). — *H. Cristiani:* J. de sc. physiol. et de pathol. générale. **3** (1901); C. r. de la soc. de biol. **57**. 361 (1905). — *E. Payr:* Arch. f. Chir. **80** (1906). — [2]) Vgl. z. B. *E. P. Pick* und *F. Pineles:* Z. f. experim. Path. u. Ther. **7**. 518 (1909).

bringen, in reinem Zustand abzuscheiden, sei jener Versuche gedacht, die in gewissem Sinne das Gegenstück zu den Exstirpationsversuchen darstellen. Es handelt sich um den Versuch, die Schilddrüsenwirkung über die Norm hinaus zu steigern. Wäre das in eindeutiger Weise möglich, dann müßte man aus den Ausfallserscheinungen bei Wegfall der Schilddrüsenfunktionen und den gesteigerten Wirkungen bei einer Überfunktion einen klaren Einblick in die Bedeutung der Schilddrüse für den Organismus erhalten. Vor allen Dingen müßte es möglich sein, den Angriffspunkten der Schilddrüseninkretstoffe auf die Spur zu kommen. Damit, daß bestimmte Funktionen in bestimmter Weise beeinflußt werden, ist noch nicht der Weg erklärt, auf dem der Einfluß vermittelt wird. Hier müssen wir kurz ein Forschungsgebiet streifen, das uns später noch eingehend beschäftigen wird.

Der bei weitem größte Teil der mannigfaltigen Funktionen in unserem Organismus vollzieht sich unabhängig von unserem Willen. Wir wollen ganz davon absehen, daß zahlreiche Vorgänge, auf die wir Einfluß haben, infolge innigster Verknüpfung von sensiblen und motorischen Einrichtungen vielfach ohne unser Zutun (Reflexe, vgl. S. 15) ablaufen, wie z. B. Stehen, Gehen, Atmung usw., und hier nur jener Funktionen gedenken, die wir bereits bei Besprechung der Bewegungsvorgänge im Verdauungkanal (vgl. Vorlesung 2 und 3) kennen gelernt haben, und die unter der Herrschaft des N. sympathicus und parasympathicus stehen. Überall treffen wir auf eine doppelte Innervation. Das eine Nervensystem wirkt begünstigend, das andere hemmend auf einen bestimmten Vorgang. Wir sprechen von antagonistischen Wirkungen und bezeichnen die Nerven mit entgegengesetztem Einfluß als Antagonisten. Das Herz und der gesamte Kreislauf, der Verdauungskanal mit seinen Einrichtungen usw. unterstehen dem Einfluß der genannten beiden Nervensysteme. Ihr Einfluß ist kein zeitlich beschränkter, vielmehr ist er immer vorhanden, so daß jedes Organ, das unter ihrer Herrschaft steht, in jedem Augenblick einen Funktionszustand zeigt, der in gewissem Sinne die Resultante der Stärke der Einwirkung hemmender und fördernder Einflüsse darstellt. Man hat nun frühzeitig die Frage erörtert, ob nicht die beiden genannten Nervensysteme in irgend einer Form mit den Inkretionsvorgängen verkuppelt sein könnten. Es wäre denkbar, daß es z. B. inkretionsbegünstigende und -hemmende Nervenfasern der genannten Systeme gibt. Zugleich könnten die abgegebenen Stoffe über die genannten Nerven ihren Einfluß auf bestimmte Gewebe ausüben oder aber, es ist auch der Fall möglich, daß für jede Funktion der Organe eine mehrfache Sicherung vorhanden ist, d. h. daß z. B. der N. sympathicus die gleiche Wirkung ausübt, wie bestimmte Inkretstoffe, während andere Inkrete dem N. parasympathicus parallel gehen. Diese Grundprobleme sind noch nicht eindeutig gelöst. Sie bilden ohne Zweifel den Angelpunkt des ganzen Inkretionsproblemes.

Kehren wir nunmehr zu jenen Versuchen zurück, die zum Ziel hatten, die Schilddrüsenwirkung zu steigern. Es sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden, um es anzustreben. Einmal kann man einem Tier mehrere Schilddrüsen implantieren. Ferner kann Schilddrüsensubstanz in größeren Mengen verfüttert werden. Leider sind die Erfolge dieser Versuche keine einheitlichen gewesen. Es ist dies durchaus verständlich. Wir können wohl mit einem Schlage die Schilddrüsenfunktionen

durch Wegnahme des Organes aufheben, nicht aber eine Hyperfunktion erzeugen. Wir führen mit der Schilddrüse, die wir implantieren oder verfüttern, neben den Inkreten viele andere Produkte in den Körper ein. Dazu kommen zahlreiche Schutzmaßnahmen, die der Organismus treffen kann. Er kann Gegenstoffe in Wirksamkeit treten lassen, und vor allem besteht die Möglichkeit, daß die Schilddrüse ihre Funktion entsprechend vermindert. Auch können Schilddrüsenstoffe zerstört werden. Endlich wissen wir gar nicht, wieviel Inkretstoffe wir zuführen, und wieviel zu bestimmten Vorgängen notwendig sind. Es fehlt uns jedes Maß zu einer Dosierung! Wir wollen deshalb ganz davon absehen, die sich zum Teil widersprechenden Angaben über den Einfluß einer „Überschwemmung" des Organismus mit Schilddrüsenstoffen auf das Herz und den Kreislauf (fest steht eine beschleunigte Herztätigkeit und fallender Blutdruck, wohl infolge einer Übererregbarkeit des N. depressor) hier alle wiederzugeben und nur das hervorheben, was immer wieder, besonders, wenn die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz durch längere Zeit hindurch fortgesetzt wurde, zur Beobachtung kam, nämlich: starke Abmagerung der Tiere, gesteigerter Gesamtstoffwechsel (der Gaswechsel ist erhöht und insbesondere auch der Stickstoffstoffwechsel)[1]). Auf gewisse Erscheinungen, die in Zusammenhang mit dem N. sympathicus und wahrscheinlich auch dem N. parasympathicus stehen, kommen wir noch zurück. Der Umstand, daß Fortfall der Schilddrüsenfunktionen eine Hemmung des gesamten Stoffwechsels bedingt und eine gesteigerte Schilddrüsenwirkung zu einer Zunahme des Stoff- und Energieumsatzes führt, läßt uns erkennen, daß offenbar die Schilddrüse mittels bestimmter Stoffe in noch unbekannter Weise auf Stoffwechselvorgänge einwirkt und sie beschleunigt. Es ist wohl möglich, daß Fermentvorgänge durch Schilddrüseninkretstoffe begünstigt werden, oder daß ein lebhafterer Austausch zwischen Blut und Zelle in Gang kommt, und dadurch die Gefälle sich rascher folgen und ausgleichen.

Es drängt sich ohne weiteres die Frage auf, ob die Schilddrüse das einzige Organ ist, das im genannten Sinne den Zellstoffwechsel anregt und ferner, ob es auch diesen hemmende Inkretstoffe gibt. Wir sind durchaus geneigt, das letztere anzunehmen und sind ferner überzeugt, daß der Zellstoffwechsel im Sinne einer Förderung nicht nur von der Schilddrüse abhängig ist. Es ist sehr wohl möglich, daß eine äußerst feine Störung in der Zusammenwirkung der Zellinhaltsstoffe verhindert, daß die einzelnen Vorgänge sich rasch genug folgen. Ein gewisser Ausgleich muß möglich sein, es müßte sonst die Störung nach Versagen der Schilddrüse eine viel tiefergreifende sein.

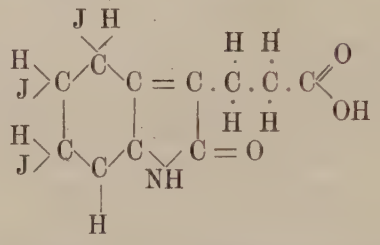
Wenden wir uns nun jenen Versuchen zu, die zum Ziele hatten, aus der Schilddrüse Stoffe mit charakteristischen Wirkungen zu isolieren. Sie stehen alle im Banne der Entdeckung von *E. Baumann*[2]), daß in ihr Jod enthalten ist. Jetzt wissen wir, daß Jod in der Natur sehr verbreitet

---

[1]) Vgl. z. B. *A. Magnus-Levy:* Berliner klin. Wschr. 1895. — *E. Roos:* Z. f. physiol. Chemie. **21**. 19 (1895). — *B. Schöndorff: Pflügers* Arch. **67**. 395 (1897). — *Fritz Voit:* Z. f. Biol. **35**. 116 (1897). — *K. Georgiewisky:* Zentralbl. f. med. Wiss. Nr. 27 (1895). — [2]) *E. Baumann:* Zeitschrift für physiol. Chemie. **21**. 319 (1895); **22**. 1 (1897). — *E. Baumann* u. *E. Roos:* Ebenda. **21**. 481 (1896). — *E. Roos:* Ebenda. **22**. 16 (1897); **25**. 1, 142 (1898). Vgl. weitere Literatur. Bd. II, Vorlesung III.

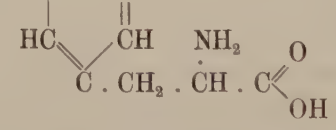
ist. Wir führen es uns mit Pflanzen zu und auch mit tierischer Nahrung. Jod findet sich nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in anderen Organen, z. B. der Hypophyse und der Haut. Es ist bis heute nicht geglückt, zwischen dem Jodgehalt der Schilddrüse und ihrer Funktionstüchtigkeit eine bestimmte Beziehung zu finden. Es fehlt nicht an Angaben, wonach Jod vollkommen fehlen könne, ohne daß sich Ausfallserscheinungen zeigen.

Zunächst ist hervorzuheben, daß das Jod in organischer Bindung im Kolloid (vgl. S. 173) enthalten ist, und zwar findet es sich in einem Eiweißkörper, genannt Thyreoglobulin oder auch Jodthyreoglobulin[1]). In neuerer Zeit ist es geglückt, nachzuweisen, daß es Jod enthaltende organische Verbindungen einfacher Struktur gibt, die in mancher Hinsicht Funktionen der Schilddrüse vertreten können. *Kendall*[2]) hat aus einer sehr großen Menge Schilddrüsensubstanz (3000 *kg*!) eine jodhaltige Verbindung gewonnen, der er den Namen Thyroxin gegeben hat. Ihre Konstitution steht noch nicht über jeden Zweifel erhaben fest. Sicher ist, daß ein dreifach jodiertes, dreifach hydriertes Indolderivat etwa der folgenden Konstitution vorliegt[3]):



4, 5, 6-Trihydro-4, 5, 6-trijodo-2-oxy-β-indolpropionsäure[4]).

Nun hat auch das 3, 5-Dijodtyrosin[5]):



Wirkungen, die es sehr wohl als möglich erscheinen lassen, daß auch diese Verbindung direkt oder nach erfolgter Umwandlung, z. B. nach Abspaltung von Kohlensäure und Verwandlung in 3, 5-Dijodtyramin:

---

[1]) *A. Oswald:* Zeitschrift für physiol. Chemie. **23**. 265 (1897); **27**. 14 (1899); **32**. 121 (1901); **62**. 399 (1909) und weitere Arbeiten in der gleichen Zeitschrift. Ferner Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **60**. 115 (1908). — [2]) *E. C. Kendall:* J. of biol. chem. **39**. 125 (1919). — *E. C. Kendall* u. *A. E. Osterberg:* Ebenda. **40**. 265 (1919). — [3]) Nach *E. C. Kendall* [J. of biol. chem. **95**. XXXIX (1924)] soll das Thyroxin in zwei Formen vorkommen, wovon die eine sich von der oben angeführten durch den Mindergehalt von 2 H-Atomen unterscheiden soll. — [4]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XVII. — [5]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XVII.

$$C_6H_4\begin{pmatrix} -OH \\ -J \\ -J \end{pmatrix}.CH_2.\overset{NH_2}{\underset{|}{C}}H.COOH \rightarrow$$

$$C_6H_4\begin{pmatrix} -OH \\ -J \\ -J \end{pmatrix}.\overset{NH_2}{\underset{|}{C}}H_2 + CO_2$$

als Schilddrüseninkret in Frage kommt[1]). Man müßte sich dann vorstellen, daß die Drüsenzellen der Schilddrüse Jod binden, und zwar in charakteristischer Weise an ringförmige Kohlenwasserstoffverbindungen. Das entstandene, jodhaltige Produkt würde dann als Baustein zum Aufbau eines Proteinkomplexes benützt, und im Falle der Verwendung des betreffenden Inkretes im Organismus wieder durch Abbau des Proteins in Freiheit gesetzt, sei es schon in der Schilddrüse oder aber in jenem Organe, in dem es seine Wirkung entfalten soll. Es ist denkbar, daß erst mit dem Freiwerden des Thyroxins bzw. des 3, 5-Dijodtyrosins die spezifische Wirkung zutage tritt. Dadurch würde eine Regulierung der Wirkung des Inkretstoffes möglich sein. Er würde nur in dem Umfange in Freiheit gesetzt, als von Fall zu Fall erforderlich ist. Es ist sehr wohl denkbar, daß der Organismus in sich in gewissem Umfange einen Jodkreislauf unterhält, und vielleicht den Schilddrüsenzellen die Aufgabe obliegt, bis zu einem gewissen Grade Jod aus dem Blute abzufangen, sei es nun solches, das mit der Nahrung zugeführt wird, oder aber bereits im Organismus verwendetem jodhaltigem Inkret entstammt. In dieser Hinsicht ist die folgende Beobachtung von Interesse. Im Blute[2]) normaler Hunde wurden 0·0029—0·0145 *mgr* Jod in 100 cm^3 gefunden. Nach erfolgter Entfernung der Schilddrüse stieg seine Menge bei gleichbleibender Ernährung bedeutend an (z. B. in einem Falle von 0·0055 *mg* auf 0·033 *mg*).

Es sind ungezählte Analysen über den Jodgehalt der Schilddrüse verschiedener Tiere und auch des Menschen durchgeführt worden[3]). Es ergaben sich zum Teil große Unterschiede. In Frage kommt das Alter, die Art der Ernährung und der Jodgehalt des Bodens, auf dem die Pflanzenwelt gedeiht, von der sich Tier und Mensch ernähren[4]). Es kommt gewiß nicht nur auf die Menge des Jodes, die in der Schilddrüse enthalten ist, an, sondern vor allem auf die Form, in der dieses Element zugegen ist. So lange wir hierüber keine zuverlässigen Angaben in Händen haben, vermögen wir aus dem Jodgehalt der Schilddrüse nichts Bestimmtes über ihren Funktionszustand auszusagen, und das um so weniger, als das Schilddrüsengewebe in hervorragender Weise die Eigenschaft besitzt, Jod aufzunehmen. Führt man dem Organismus Jod zu, dann findet man es innerhalb ganz kurzer Zeit zum größten Teil in der Schilddrüse wieder[5]).

---

[1]) Vgl. u. a. *J. Abelin:* Biochem. Z. **93**. 128 (1919). — [2]) *W. A. Hudson:* Journ. of exper. med. **36** 469 (1922). — [3]) Vgl. z. B. *A. L. Tatum:* J. of biol. chem. **42**. 47 (1920). — [4]) Vgl. hierzu *Th. v. Fellenberg:* Biochem. Z. **139**. 371 (1923); **142**. 263 (1923); **152**. 128, 133, 135, 153, 172, 185 (1924). — [5]) Vgl. u. a. *F. Blum* u. *R. Grützner:* Z. f. physiol. Chemie. **91**. 400 (1914); **92**. 360 (1914). — *Th. v. Fellenberg:* Biochem. Z. **142**. 246 (1923).

Fassen wir den Stand der ganzen Forschung über die Bedeutung der Schilddrüse für den Organismus und die Art, wie sie ihre Aufgaben erfüllt, zusammen, dann ergibt sich, wenn wir zunächst nur auf den oben dargelegten Tier- und Laboratoriumsversuchen fußen, das folgende Bild. Die Schilddrüse überwacht mittels Inkretstoffen — wahrscheinlich solchen mit organisch gebundenem Jod (Thyroxin und vielleicht auch 3, 5-Dijodtyrosin) — den Stoffwechsel der gesamten Körperzellen. Die wirksamen Stoffe werden den Zellen mit der Blutbahn übermittelt. Der Stoff- und Energieumsatz werden in einer bestimmten Höhe aufrecht erhalten. Nun sind von einem, den vorhandenen Anforderungen in feinster Weise eingestellten Einzelvorgang sehr viele andere Prozesse im Organismus abhängig. Fehlt der Antrieb, dann verschleppen sich alle Zellvorgänge [1]). Es kommt leicht zu dauernden Störungen, wenn das Agens [2]), das den Stoffwechsel immer wieder auf ein bestimmtes Niveau erhebt, längere Zeit fehlt. Es bilden sich Veränderungen aus, die wir in ihrer gesamten Summe als Kachexie bezeichnen. In mancher Hinsicht erinnern die Erscheinungen der Athyreosis an die mangelhafte Zufuhr von bestimmten Vitaminen (z. B. der Atmungsstoffe) mit der Nahrung und an das Verhalten von einseitig ernährten Tieren überhaupt. Auch hier kommt es zur Appetitlosigkeit, zur Abmagerung, zur Herabsetzung des Stoffwechsels und insbesondere des Gaswechsels mit all ihren Folgeerscheinungen. Es zeigen sich Hautveränderungen usw. Ferner wachsen jugendliche Tiere nicht mehr, wenn ihnen in der Nahrung nicht bestimmte Vitamine, genannt Wachstumsstoffe, zugeführt werden. Es ist wohl möglich, daß Schilddrüse und Nahrungsstoffe bestimmter Art, die in Spuren wirken, zusammen bestimmte Zellfunktionen lenken.

Wir wollen uns nun nach weiteren Erfahrungen über die Bedeutung der Schilddrüse umsehen. *Gudernatsch* [3]) hat den glücklichen Gedanken gehabt, Kaulquappen mit Schilddrüsensubstanz und auch mit anderen Inkretionsorganen zu füttern. Er beobachtete dabei, daß ein ganz charakteristischer Einfluß sich geltend macht. Die „Schilddrüsentiere" zeigen eine überstürzte Metamorphose. Es tritt schon bei der Aufnahme ganz geringer Schilddrüsensubstanzmengen sehr bald eine Beschleunigung in der Entwicklung der Extremitäten, der Rückbildung der Kiemen und der Entwicklung der Lungen, der Umwandlung des Darmrohres usw. ein. Oft überstürzt sich die Metamorphose so stark, daß die Kiemen zurückgebildet sind, bevor an ihre Stelle funktionstüchtige Lungen treten. Die Tiere gehen dann zugrunde. Unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung magern die Tiere stark ab. Man hat ganz den Eindruck eines stark gesteigerten Stoffwechsels. Bei größeren Mengen von Schilddrüsenstoffen entstehen aus

---

[1]) In dieser Hinsicht sind Beobachtungen von Interesse, denen zufolge Schilddrüsensubstanzen die Autolyse beschleunigen. *H. G. Wells* und *R. L. Benson:* J. of biol. chem. **3**. 35 (1907). — *H. G. Wells:* Americ. J. of physiol. **11**. 351 (1904). — *Gustav Bayer:* Sitzungsber. der kaiserl. Akad. der Wissensch. in Wien. Math.-naturw. Kl. **118**. 1 (1909). — [2]) Seine Wirkung möchten wir nicht ohne weiteres in dem Sinne verstanden wissen, daß es sich um eine rein „chemische" Gruppenwirkung handelt, vielmehr dürfte es sich um die Beeinflussung des Wechselspiels von Zellinhaltsstoffen (Zustandsbeeinflussung, Ionengleichgewicht u. dgl.) handeln. — [3]) *J. F. Gudernatsch:* A. f. Entwicklungsmechanik. **35**. 457 (1891); Zbl. f. Physiol. **26**. 323 (1912); Americ. J. of Anat. **15** (1913); **16**. 431 (1914).

den Kaulquappen eigenartig mißgestaltete, nicht lebensfähige Formen (vgl. Abb. 41 u. 42).

Diese interessanten Beobachtungen sind nach vielen Seiten fruchtbringend gewesen. Es wurde daran gedacht, daß Organe mit Inkretion und insbesondere die Schilddrüse es sein könnten, die bestimmend auf den Entwicklungszustand von Tieren sind[1]). Der Axolotl z. B. verbleibt vielleicht deshalb ein Kiementier, weil der Ansporn zur weiteren Metamorphose fehlt. In der Tat kann man ihn durch Schilddrüsenfütterung zur Weiterentwicklung bringen[2]). Selbstverständlich hat man sogleich den umgekehrten Versuch ausgeführt und bei Kaulquappen die Schilddrüse vernichtet. Es trat Verzögerung der Metamorphose ein. Vor allen Dingen lockten die schönen Versuche von *Gudernatsch* zur Inangriffnahme des Problems nach der Natur der die Metamorphose beeinflussenden Stoffe der Schilddrüse. Sind sie unter kompliziert zusammengesetzten Verbindungen kolloider Natur zu

Abb. 41. Abb. 42.

Die Kaulquappen erhielten 12 Tage lang vollständig abgebaute Schilddrüse.
Entnommen: *Emil Abderhalden, Pflügers* Archiv. **162**. 99 (1915).

suchen, oder handelt es sich um einfachere Verbindungen? Zunächst konnte mit Sicherheit erwiesen werden, daß vollständig mit Fermenten abgebaute Schilddrüsensubstanz noch wirksam ist, und zwar auch nach erfolgter Dialyse[3]). Das Dialysat enthielt das wirksame Prinzip. Nun konnte man bestimmte Verbindungen prüfen. Es zeigte sich, daß jodierte Eiweißstoffe, vor allem auch Jodthyreoglobulin, wirksam sind. Es scheint, daß das Jod in diesen Proteinen am Tyrosin sitzt. Sehr gute Wirkungen

---

[1]) *V. E. Babak:* Zbl. f. Physiol. **27**. 536 (1913). — *Leo Adler:* Z. f. d. ges. experim. Med. **3**. 39 (1914); Archiv f. Entwicklungsmechanik. **40**. 1, 18 (1914). — [2]) *C. O. Jensen:* Oversigt kgl. danke videnskab. sels. Foch. Nr. 3. 1916 (1920). — [3]) *Emil Abderhalden: Pflügers* Archiv. **162**. 99 (1915); **176**. 237 (1919). — *J. M. Rogoff* und *Davis Marine:* J. pharmac. ther. **9**. 57 (1916). — *Benno Romeis:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **40**. 571 (1915); **41**. 57 (1915); Z. f. d. ges. experim. Med. **6**. 101 (1918); *Pflügers* Archiv. **173**. 422 (1919). — *J. Abelin:* Biochem. Z. **80**. 259 (1917). — *Werner Schulze:* A. f. Entwicklungsmechanik. **52**. 232 (1922); Archiv f. mikroskop. Anat. und Entw. **101**. 338 (1924). — *Benno Romeis:* A. f. mikroskop. Anat. und Entw. **101**. 382 (1924). — *A. Jarisch: Pflügers* Archiv. **179**. 159 (1919). — *R. K. S. Lim:* Quart. J. of exp. physiol. **12**. 303 (1920). — *E. Uhlenhuth:* Americ. Naturalist. **55**. 192 (1911). — *C. Hart: Pflügers* Archiv. **196**. 117 (1922). — *R. H. Kahn: Pflügers* Archiv. **163**. 384 (1916); **192**. 81 (1921); **205**. 404 (1924).

ergeben ferner Thyroxin[1]), 3, 5-Dijodtyrosin, 3, 5-Dijodtyramin[2]). Vgl. Abb. 43 und 44. Diese Feststellungen sind ohne Zweifel bedeutungsvoll. Wenn es auch nicht statthaft ist, aus der Beobachtung der Steigerung des Stoffwechsels und der Entwicklung von Kaulquappen durch ihrer Struktur nach bekannte Verbindungen zu schließen, daß auch in unserem Organismus dieselben Produkte im Prinzip die gleiche Wirkung

Abb. 43.

1 2 3

1 seit 8 Tagen 15 *mg* 3, 5-Dijodtyrosin zugeführt. — 2 seit 8 Tagen 20 *mg* 3, 5-Dijodtyrosin zugeführt. — 3 Kontrolltier.

Abb. 44.

1 2

1 Kontrolltier, 2 seit 5 Tagen 20 *mg* 3, 5-Dijodtyrosin zugeführt.

Entnommen: *Emil Abderhalden* und *O. Schiffmann, Pflügers* Archiv. **195**. 167 (1922).

entfalten, so muß doch erneut geprüft werden, inwieweit die genannten Produkte bei Athyreosis wirksam sind. Dabei muß immer mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß jene Verbindungen vielleicht erst in der Schilddrüse in jene Form gebracht werden, in der sie einen Einfluß ausüben.

---

[1]) Vgl. u. a. *W. W. Swingle, O. M. Helff* und *R. L. Zwemer:* Americ. J. of physiol. **70**. 208 (1924). — [2]) *J. Abelin:* Biochem. Z. **102**. 58 (1919); **116**. 138 (1921). — *Emil Abderhalden* und *Olga Schiffmann: Pflügers* Archiv. **195**. 167 (1922); **198**. 128 (1923). — *B. Romeis:* Klin. Wochenschr. **1**. Nr. 25 (1922). — *Emil Abderhalden: Pflügers* Arch. **201**. 432 (1923); **206**. 467 (1924). — *J. Abelin* und *N. Scheinfinkel:* Biochem. Z. **198**. 151 (1923).

Vorlesung 10.

Die Funktionen der Schilddrüse.

(Fortsetzung.)

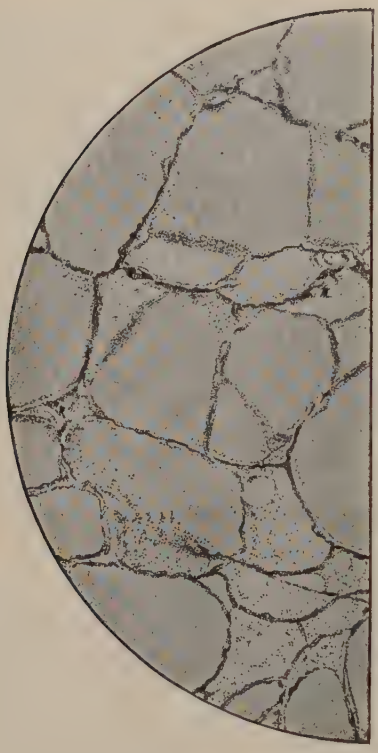
Kachexia stumipriva. Morbus Basedowii. Endemischer Kropf. Kretinismus.

Wir verfügen nun noch über ein außerordentlich mannigfaltiges Material von Beobachtungen am Menschen mit Störungen der Schilddrüsenfunktionen, und zwar handelt es sich zum Teil um angeborenes Fehlen der Schilddrüse oder um eine mehr oder weniger umfassende Umwandlung ihres Gewebes unter gleichzeitiger Veränderung der Inkretion, zum Teil ist das Organ aus dem Körper entfernt worden, d. h. es ist auch beim Menschen der Exstirpationsversuch durchgeführt worden. Wir kennen kein Organ unseres Körpers, das so von der Umgebung abhängig ist, wie die Schilddrüse! Sie ist in ihrer ganzen Struktur besonders leicht beeinflußbar. Es wurde das wiederholt bei Verabreichung bestimmter Nahrung und vor allem bei Zufuhr bestimmter Produkte, wie Jod, jodhaltiger Verbindungen, Schilddrüsensubstanz usw. beobachtet. Schon äußerlich kommt in der Größe der Schilddrüse zum Ausdruck, ob ihr Träger in der Nähe des Meeres lebt oder weit entfernt davon. Im ersteren Falle ist die Schilddrüse klein, im letzteren ganz bedeutend größer. Es gibt nun alle Übergänge bis zu Größen, die wir als Kropf ansprechen. Dieser kann größer als der Kopf des Trägers sein! Der Kropf zeigt weitgehende Veränderungen der Schilddrüsensubstanz. Es finden sich große mit Kolloid gefüllte Räume, Zysten genannt. Es sei gleich hier angeführt, daß viele dieser Fälle besonders schön zeigen, daß ein kleines Stück normal funktionierenden Gewebes genügt, um die Funktionen der Schilddrüse aufrecht zu erhalten. Trotz schwerster Veränderungen des größten Teiles der Drüse zeigen sich keine Ausfallserscheinungen.

Die mikroskopische Betrachtung des Schilddrüsengewebes zeigt sehr eindringlich den Unterschied des „Standortes“ des Trägers der Drüse. Ein Blick auf die Abb. 45 u. 46 läßt die große Verschiedenheit ein und desselben Organes in verschiedener Gegend klar erkennen. Man glaubt, zwei verschiedene Gewebsarten vor sich zu haben. Der Kropf wirkt nicht nur unschön, vielmehr bringt er große Gefahren mit sich, besonders dann, wenn er hinter das Sternum hinunter reicht. Durch den dauernden Druck auf die Trachea kommt es zu einer Erweichung ihres Knorpelgerüstes. Sie wird dadurch leicht zusammendrückbar. Schwillt nun der Kropf infolge von Stauung oder dergl. an, so tritt leicht Erstickung ein. Es ist

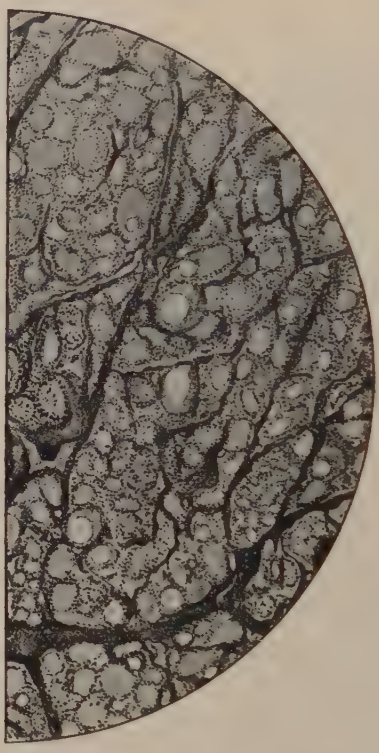
deshalb verständlich, daß daran gedacht wurde, dem Übel durch vollständige Entfernung der vergrößerten Schilddrüse abzuhelfen. Die Ergebnisse der Forschungen von *Schiff* über die Folgen der Schilddrüsenexstirpation bei Tieren waren unbeachtet geblieben. Die Genfer Chirurgen *J. L. Reverdin* und *A. Reverdin*[1]) und der Berner Chirurg *Theodor Kocher*[1]) entfernten einer ganzen Reihe von Personen ihren Kropf. Die Operation

Abb. 45.



Schilddrüse aus Kiel von einem 18jährigen Individuum (Gewicht 18 *g*).

Abb. 46.



Schilddrüse aus Bern von einem 23jährigen Individuum (Gewicht 23 *g*).

Vergrößerung bei beiden Bildern die gleiche.

Bilder nach *Sanderson-Damberg* entnommen dem Beitrag von *R. Metzner* im Lehrbuch der Physiologie des Menschen. *(W. Trendelenburg* u. *A. Loewy.)* F. C. W. Vogel, Leipzig 1924.

glückte über Erwarten gut, galt es doch eine ganze Reihe von Schwierigkeiten, wie z. B. Verletzung des N. recurrens zu überwinden. Die Patienten gingen beglückt nach Hause. Es folgten in zahlreichen anderen Ländern die Chirurgen dem Vorgehen der genannten Forscher. Bald liefen jedoch von den operierten Personen Aufsehen erregende Mitteilungen ein[1]). In einzelnen Fällen zeigten sich sehr bald Krämpfe. Die sich immer wiederholenden Klagen der ihres Kropfes beraubten Personen waren die folgen-

[1]) *J. L. Reverdin:* Revue méd. de la Suisse romande. **2**. 539 (1882). — *Theodor Kocher:* A. f. klin. Chir. **29**. 254 (1883). — *A. v. Eiselsberg:* Über Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen. A. Hölder, Wien, 1890 (hier findet sich viel Literatur).

den: große Müdigkeit, Gefühl der Schwäche und von Schwere in den Gliedern, beständiges Frösteln, Abnahme der geistigen Regsamkeit (verlangsamtes Denken und Sprechen), immer mehr zunehmende Schwerfälligkeit in den Bewegungen. Ferner wurde über eigenartige Schwellungen der Haut im Gesicht, an den Händen und Füßen berichtet. Das Gesicht verlor seinen charakteristischen Ausdruck. Es sah gedunsen aus. Dadurch erhielt der gesamte Gesichtsausdruck etwas Idiotenhaftes. Ferner wurde über Trockenheit der Haut, über Abschilferung von Hautschuppen, über Haarausfall geklagt. Bei genauerer Untersuchung bemerkte man, daß in dem Unterhautzellgewebe eine eigenartige, muzinähnliche Masse abgelagert war. Sie bedingte die eigentümliche, teigige Schwellung der Haut. Ferner war eine mehr und mehr zunehmende Verarmung des Blutes an roten Blutkörperchen feststellbar. Charakteristisch waren auch Klagen über Unregelmäßigkeit oder Aufhören der Menstruation. Endlich wurde festgestellt, daß in den Fällen, in denen der Kropf im jugendlichen Alter entfernt worden war, das Wachstum sehr stark gestört war. Auch die Entwicklung der Geschlechtsfunktionen war gehemmt.

Vergleichen wir die geschilderten Feststellungen der Folgen der Athyreosis beim Menschen mit den bei den Tierversuchen erhaltenen Ergebnissen, dann stoßen wir auf eine sehr weitgehende Übereinstimmung. Die genauere Untersuchung von Menschen ohne Schilddrüse bzw. ohne ihre Funktionen hat ergeben, daß das ganze Krankheitsbild vollkommen von der Hemmung des Stoffwechsels beherrscht ist[1]). Von dieser Grundlage aus entwickeln sich dann alle übrigen Störungen. Eine Besonderheit stellt das wohl regelmäßige Auftreten der Schwellung der Haut dar. Diesem Symptom hat das ganze Krankheitsbild den Namen Myxödem zu verdanken. Vereinzelt ist es, wie S. 167 bemerkt, auch bei Tieren beobachtet worden.

Die schweren Folgen, die die vollständige Entfernung der Schilddrüse zeitigte, bewirkte nicht nur, daß der Tierversuch mehr Beachtung fand und neue Richtlinien erhielt, vielmehr entdeckte man, daß die gleichen Erscheinungen, die von schilddrüsenlosen Menschen gemeldet wurden, bereits beschrieben waren, und zwar waren sie bei Individuen beobachtet worden, bei denen die Schilddrüse ihre Funktionen eingestellt hatte, ohne aus dem Körper entfernt zu sein[2]). Jede „Athyreosis", ob sie nun durch Entfernung des Organes oder durch Veränderungen des inzernierenden Gewebes hervorgerufen ist, hat im Prinzip die gleichen Folgen.

Mit einem Schlag war aus der bis dahin als bedeutungslos betrachteten Schilddrüse ein Organ von größter Bedeutung für den ganzen Stoffwechsel und damit für den gesamten Organismus geworden! Die Forschung erhielt einen gewaltigen Impuls, galt es doch nicht nur, die Funktionen des genannten Organes möglichst lückenlos aufzuklären, sondern darüber hinaus Menschen Hilfe zu bringen, die infolge Versagens seiner Funktionen schwer geschädigt sind. Auf nur wenigen Gebieten der gesamten Medizin haben Laboratoriums-

[1]) In dieser Hinsicht ist ein von *R. Stähelin, E. Hagenbach* und *F. Nager* [Z. f. klin. Med. **99**. 63 (1923)] beobachteter Fall von großem Interesse. Es fand sich bei einem strumektomierten Knaben eine starke Herabsetzung des Stoffwechsels ohne Störungen der Intelligenz und der Psyche. — [2]) *William Gull:* Transact. of the clin. soc. of London 1874. — *W. M. Ord:* Medico-chir. transact. (2). **43**. 57 (1878).

arbeit und Forschung am Krankenbett zu so einheitlichen Ergebnissen geführt. Bald konnte berichtet werden, daß das Zurücklassen eines kleinen Stückes normal funktionierenden Schilddrüsengewebes genüge, um die gesamten Funktionen der Drüse aufrecht zu erhalten, d. h. man konnte den störenden Kropf zum größten Teil abtragen, ohne Folgeerscheinungen befürchten zu müssen. Ferner wurde auch am Menschen der Erfolg der Implantation von Schilddrüsengewebe vielfach eindeutig festgestellt. So schildert z. B. *Payr* den folgenden Fall: einem achtjährigen Kind

Abb. 47.

Vollkommen normales Kind.

Vier Geschwister mit Myxödem vor der Behandlung mit 3, 5-Dijodtyrosin.

ohne Schilddrüse, das vollständig verblödet und im Wachstum stark zurückgeblieben war, wird ein Teil der Schilddrüse seiner Mutter in die Milz implantiert. Schon sehr bald zeigte sich eine Besserung. Das Wachstum kam wieder gut in Gang. Hatte das Kind bis dahin in drei Jahren nur 6 *cm* Längenzunahme gezeigt, so wuchs es nach der Operation in sechs Monaten um 12 *cm* und in einem Jahr um 18 *cm*. Die Haut und ihre Gebilde bekamen mehr und mehr normales Aussehen. Das Kind begann zu sprechen und zu spielen. Nach $2^1/_2$ Jahren zeigten sich jedoch wieder Erscheinungen der Athyreosis, ein Zeichen dafür, daß das implantierte Gewebe seine Funktionen nicht mehr erfüllte.

Zu gedenken ist ferner der ausgezeichneten Erfolge der Behandlung von Störungen im Gefolge des Versagens von Schilddrüsenfunktionen durch Einnahme von Schilddrüsensubstanz per os. Auf keinem anderen Gebiete hat die Organotherapie so eindeutige Erfolge gezeitigt, wie gerade bei der Schilddrüsenverabreichung. Leider ist sie nicht dauernd durchführbar. Es kommt, da eine richtige Dosierung der eben ausreichenden Schilddrüsensubstanzmenge nicht möglich ist, weil je nach der Herkunft des Präparates und der Tierart große Unterschiede in der

Abb. 48.

Vollkommen normales Kind.
Dieselben Kinder nach 3 Monate langer Aufnahme von 3, 5-Dijodtyrosin.

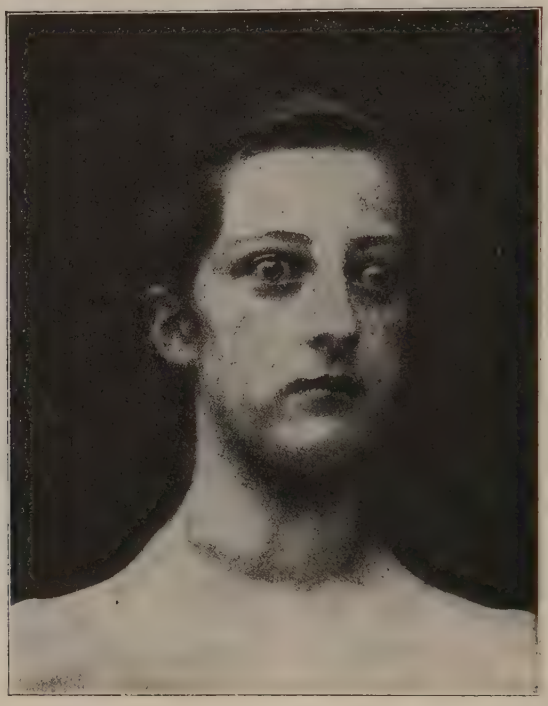
Wirksamkeit bestehen, nach mehr oder weniger langer Zeit zu den S. 172 beschriebenen Erscheinungen einer Überfunktion der Schilddrüse. Es erfolgt Abmagerung, der gesamte Stoffwechsel ist gesteigert. Dazu gesellen sich dann noch eine Reihe schwerer Erscheinungen von Seiten des Kreislaufes usw. Die Behandlung muß abgebrochen werden. Es erfolgen dann Rückfälle.

Es ist versucht worden, die Schilddrüsensubstanz durch Auszüge aus ihr, ferner durch Jodthyreoglobulin (bzw. ein aus diesem gewonnenes Produkt, genannt Jodothyrin) zu ersetzen. Die Ergebnisse waren nicht einheitlich. Neuerdings wird Thyroxin verwendet. Auch mit 3, 5-Dijodtyrosin ist in Fällen von Myxödem bei Kindern ein Erfolg erzielt worden[1]).

[1]) *Emil Abderhalden* u. *Olga Schiffmann*: *Pflüger*s Arch. **198**. 128 (1923).

In Abb. 47 sind Geschwister dargestellt, die alle bis auf den größeren Knaben Myxödem aufweisen. Abb. 48 stellt die gleichen Kinder dar, nachdem sie drei Monate lang 3, 5-Dijodtyrosin erhalten hatten. Es muß abgewartet werden, ob es möglich ist, mit Verbindungen bekannter Struktur einen Dauererfolg in bestimmter Richtung zu erzielen. Würde das gelingen, dann würde sich ohne Zweifel um so klarer herausheben, was für andere Funktionen die Schilddrüse noch hat. Es ist kaum anzunehmen, daß sie nur jene jodhaltigen Verbindungen hervorbringt, und diese die einzigen Inkretstoffe dieses Organes darstellen. Glückt es mit

Abb. 49.



Fall von vollentwickeltem Morbus Basedowii.

Entnommen: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, herausgegeben von *Friedrich Kraus* und *Theodor Brugsch* (Beitrag *Albert Kocher*). Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1919.

bekannten Verbindungen eine bestimmte Wirkung zu erzielen, d. h. bestimmte Ausfallserscheinungen der Athyreosis wirkungsvoll zu bekämpfen, dann besteht die Möglichkeit der Dosierung und der Fernhaltung von Produkten mit unerwünschten Nebenerscheinungen.

Unsere Kenntnisse über die Funktionen der Schilddrüse haben noch von einer anderen Seite her Förderung erfahren. Beim Menschen — wohl sehr selten beim Tier — ist eine Krankheit bekannt, bei der allem Anschein nach eine Überfunktion der Schilddrüse vorliegt. Sie hat nach dem Entdecker des ganzen Symptomenkomplexes, dem Merseburger Arzt *Base-*

dow, den Namen Morbus Basedowii erhalten[1]) (Abb. 49). Bei der ausgesprochenen *Basedow*schen Krankheit finden wir die folgenden hervorstechendsten Erscheinungen. Die Schilddrüse ist vergrößert. Ihr makroskopisches und mikroskopisches Aussehen ist ein ganz anderes als in jenen Fälle von vergrößerter Schilddrüse, bei denen wir von Kropfbildung sprachen. Die Drüse macht den Eindruck einer stark erhöhten Tätigkeit[2]). Sie ist besonders gut durchblutet. Das eigentliche Drüsengewebe ist vermehrt. Man spricht von einer Hypertrophie des funktionellen Gewebes. Verfolgt man das Verhalten eines möglichst einheitlichen Morbus Basedowii, dann hat man beim Vergleich mit den Erscheinungen bei Athyreosis den Eindruck, als ob alles das, was bei letzterer gehemmt, bei ersterer gesteigert ist. Der normale Zustand der Schilddrüsenfunktion wird am besten als Ausgangspunkt genommen. Bei der *Basedow*schen Krankheit besteht große Lebhaftigkeit der Psyche, des Geistes und vor allem auch der Bewegungen. Der Gesamtstoffwechsel ist gesteigert[3]). Wir finden vermehrten Sauerstoffverbrauch und gesteigerte Kohlensäureabgabe. Der Energieumsatz ist erhöht. Kurz, es sind alle jene Einrichtungen im Organismus, die von der Schilddrüse aus beeinflußt werden, ganz besonders stark betont.

Nun gibt es jedoch bei der ausgesprochenen *Basedow*schen Krankheit noch Erscheinungen, die wir nach dem, was wir bis jetzt von Folgeerscheinungen bei aufgehobener Schilddrüsentätigkeit kennen gelernt haben, nicht einfach durch Buchung nach der Seite einer gesteigerten Funktion aus einer unterdrückten bzw. gehemmten, voraussagen können. Es sind Erscheinungen, die ohne jeden Zweifel mit dem N. sympathicus zusammenhängen. Er scheint durch Schilddrüsenstoffe in ähnlicher Weise, wie durch Adrenalin, eine Steigerung seiner Erregbarkeit zu erfahren. Symptome, die damit zusammenhängen sind: die weit aus der Augenhöhle hervortretenden Bulbi („Glotzaugenkrankheit!"), die erweiterte Lidspalte, erweiterte Pupillen, beschleunigte Herztätigkeit. Der Exophthalmus ist durch Kontraktion des *Müller*schen Muskels (M. protrusor bulbi) bedingt. Er wird vom N. sympathicus innerviert. Bei der Erweiterung der Lidspalte ist der M. levator palpebrae, innerviert vom N. parasympathicus, beteiligt. Das Symptom der Protrusio bulbi wird auf eine Übererregbarkeit der erwähnten Nervensysteme zurückgeführt. Mit der erhöhten Reizbarkeit des N. sympathicus wird auch die beschleunigte Herzaktion (Tachykardie) in Zusammenhang gebracht[4]). Ebenso wird die gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit erklärt, ferner die vermehrte Schweißsekretion, die gesteigerte Wärmebildung und damit in Verbindung die Neigung zu erhöhter Körpertemperatur.

---

[1]) Die ersten Angaben über diese Krankheit hat der italienische Arzt *Flajani* (1802) gemacht. Weiterhin hat der englische Arzt *Grave* (1835) das ganze Krankheitsbild geschildert. Es hat jedoch erst *Karl v. Basedow* die hervorstechendsten Symptome: Exophthalmus, vergrößerte Schilddrüse (Struma) und beschleunigte Herzaktion (Tachykardie) als charakteristisch für das ganze Krankheitsbild hervorgehoben. Die ganzen Erscheinungen auf Störungen in der Funktion der Schilddrüse zurückgeführt zu haben, ist das Verdienst von *Gautier* und vor allem von *P. J. Moebius* [Zbl. f. Nervenheilk. 8. (1887)]. — [2]) *J. Erdheim: Zieglers* Beitr. z. path. Anat. **33**. 158 (1903). — *A. Kocher:* Archiv f. klin. Chir. **92**. 442 (1910). — *L. B. Wilson:* Americ. J. of med. scienc. 781 (1913); 344 (1914) — *M. Simmonds:* Deutsche med. Wschr. Nr. 47 (1911). — Vgl. dazu eine gegenteilige Meinung bei *Arno E. Lampé, Raphael Ed. Liesegang* und *Heinrich Klose:* Beiträge zur klin. Chir. **77**. 601 (1912). — [3]) *J. Sandiford:* Endocrinology. **4**. 71 (1920). — *Marie Krogh:* Ugeskrift f. laeger. **82**. 537, 577 (1920). — [4]) Vgl. hierzu auch *Karl Cori:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **91**. 130 (1921).

Wir wollen uns hier nicht mit dem in weiten Grenzen wechselnden Krankheitsbild des Morbus Basedowii eingehender beschäftigen. Es zeigt je nach dem Grade der Störung nur Andeutungen der erwähnten Symptome (formes frustes) bis zu ihrer vollen Entwicklung. Es ist ferner verständlich, daß der ganze Symptomenkomplex in mannigfacher Weise beeinflußt sein kann, je nachdem die Hyperfunktion der Schilddrüse sich in einem Organismus entwickelt, der im übrigen keine Störungen aufweist oder aber im Anschluß an anderweitige Veränderungen entsteht. Endlich können den auf der Hyperfunktion der Schilddrüse beruhenden Störungen bald solche folgen, die ihre Entstehung Veränderungen in der Funktion anderer Organe verdanken. Es sei auch nicht verschwiegen, daß der Morbus Basedowii und die Athyreosis durchaus nicht in allen Symptomen einander im Sinn einer Steigerung bzw. Hemmung gegenüberstehen, vielmehr sind auch Erscheinungen vorhanden, die beiden gemeinsam sind. Denkbar ist es, daß einem Zuviel an bestimmten Inkretstoffen in ein und derselben Drüse ein Zuwenig an anderen Stoffen gegenüberstehen kann, doch hat es beim jetzigen Stand der ganzen Forschung noch keinen Sinn über solche Möglichkeiten zu diskutieren. Wir wollen an dieser Stelle aus den reichen Beobachtungen aus dem Gebiete der Pathologie nur das herausgreifen, was geeignet ist, uns Aufklärung über die normalen Funktionen der Schilddrüse zu geben.

Zunächst stoßen wir auf das folgende wichtige Problem. Sollte es, falls dem Morbus Basedowii wirklich eine zu umfangreiche Inkretion der Schilddrüse zugrunde liegt, nicht möglich sein, im Blute von „Basedowkranken" für dieses Organ charakteristische Inkrete nachzuweisen? Ein schlagender Beweis für die Richtigkeit der Vorstellung, wonach beim Morbus Basedowii nur eine Hyperinkretion vorliegt, wäre, wenn die Überführung von Blut eines Basedowkranken in den Organismus eines athyreotischen Erfolg hätte! Es läßt sich voraussagen, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, denn es spricht doch vieles dafür, daß der Symptomenkomplex des Morbus Basedowii nicht nur auf einer Störung in der Funktion der Schilddrüse beruht, ja vielleicht ist diese überhaupt nicht primär beteiligt. Die Untersuchung des Blutes von Basedowkranken hat interessanterweise Anhaltspunkte dafür ergeben, daß die Nebenniere mitbeteiligt ist[1]). Es soll im Blutplasma in vermehrtem Maße Adrenalin zu finden sein[2]). Nun ist dieses Inkret besonders auf den N. sympathicus eingestellt. Es ist denkbar, daß das ganze Krankheitsbild des Morbus Basedowii von einer Übererregbarkeit des sympathischen und parasympathischen Nervensystems beherrscht wird. Vielleicht bedingt sie, daß die Schilddrüse auf dem Wege über inkretorische Nervenbahnen zu einer Überfunktion gebracht wird und die abgegebenen Inkretstoffe ihrerseits dann wieder auf den N. sympathicus und parasympathicus im Sinne gesteigerter Tätigkeit einwirken. Ebenso besteht die Möglichkeit, daß andere

---

[1]) Vgl. hierzu auch *H. Eppinger, W. Falta* und *C. Rudinger:* Z. f. klin. Med. **66**. 1 (1908). — [2]) *F. Kraus* und *H. Friedenthal:* Berliner klin. Wschr. Nr. 38. 1709 (1908). — *A. Fraenkel:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **60**. 395 (1909). — *Leo Adler:* Deutsches Archiv f. klin. Med. 114 (1914) — *E. Bröking* und *P. Trendelenburg:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**. 168 (1911). — *L. Asher* und *E. v. Rodt:* Zbl. f. Physiol. **26**. 223 (1912). — Vgl. zur Frage, ob der Nachweis von Adrenalin geführt ist: *J. M. O. Connor:* Archiv f. experim. Pharm. u. Path. **67**. 195 (1912).

Inkretionsorgane und vor allem die Nebennieren in der gleichen Weise zu einer Hyperfunktion veranlaßt werden. Es bliebe dann noch zu erforschen, wodurch die Übererregbarkeit der betreffenden Nervensysteme[1]) bedingt ist. Die Annahme einer Wucherung des parenchymatösen Gewebes der Schilddrüse und einer damit verknüpften Hyperinkretion kann nicht befriedigen, es sei denn, daß Inkretionsorgane beständig ohne besondere Impulse Inkret abgeben. In diesem Falle wäre zu verstehen, daß mit einer Mehrbildung von Inkretstoffen auch eine Mehrabgabe verbunden ist. Stellt man sich jedoch vor, daß auch die Inkretionsorgane unter der Herrschaft von Nervenbahnen stehen, die die Inkretion beeinflussen und regeln, wobei auch noch andere Arten der Regelung, z. B. durch Sendboten von anderen Geweben, möglich sind, dann kann die Vorstellung einer einfachen Hypertrophie gefolgt von einer Hyperinkretion nicht befriedigen.

Dafür, daß die Schilddrüse unter dem Einfluß inkretorischer Nervenbahnen steht, spricht z. B. der folgende wichtige Versuch[2]): Es wurden bei Kaninchen, Katzen und Hunden die Nn. laryngei superiores und inferiores freigelegt und durchschnitten. Reizung der peripheren Stümpfe ergab, daß der N. depressor (sensibler Nerv des Anfangsteiles der Aorta) in seiner Erregbarkeit erhöht war. Hierzu ist zu bemerken, daß *Cyon*[3]) festgestellt hat, daß wirksames Schilddrüsenextrakt (Jodothyrin) diesen Nerven in dem erwähnten Sinne beeinflußt. Ferner wurde die Wirksamkeit von Adrenalin gesteigert. Fehlte die Schilddrüse, dann blieben die Reizversuche ohne Erfolg. Ist auch zunächst die ganze Beweisführung eine rein biologische, wonach die Nn. laryngei sup. und inf. als Inkretionsnerven für die Schilddrüse anzusprechen sind, und fehlt auch noch im Versuch von *Asher* und *Flack* der direkte Nachweis bestimmter Inkretstoffe, die in den Schilddrüsenzellen bereitet werden, außerhalb dieses Organes — etwa in den Lymphbahnen oder im Blute oder in einem jener Gewebe, die in bestimmten Funktionen von der Glandula thyreoidea beeinflußt werden —, so dürfen wir dennoch den Beweis als sehr weitgehend geführt betrachten, daß dieses Organ ein Inkretionsorgan ist. Daß die Möglichkeit der Verfolgung von Schilddrüseninkretstoffen gegeben ist, haben Feststellungen von *Kendall* ergeben, der den ständigen Gehalt des Blutes an wirksamen Jodverbindungen (vielleicht Thyroxin) bewiesen hat[4]).

Weitere Beweise dafür, daß die Schilddrüse in ihrer Funktion der Kontrolle von Nerven unterliegt, lassen sich aus den folgenden Beob-

[1]) Mit Hilfe von Adrenalin kann eine Übererregbarkeit des N. sympathicus festgestellt werden. Es ist dann eine kleinere Dosis wirksam als unter normalen Verhältnissen, vorausgesetzt, daß nicht Gegenmaßnahmen vorhanden sind, die trotz erhöhter Erregbarkeit die Adrenalinwirkung nicht aufkommen lassen. Vgl. hierzu z. B. *M. Lyon:* British medic. J. Nr. 3258 (1923). Nicht genug hervorgehoben werden kann, daß der Versuch am Organismus niemals einem Reagenzglasversuch vergleichbar ist. Die Zufuhr eines Inkretstoffes bedeutet noch lange nicht, daß er zur Wirkung gelangt! Er kann zerstört, zurückgehalten usw. werden. Es können Gegenstoffe in Wirksamkeit treten. — [2]) *L. Asher* und *M. Flack:* Z. f. Biol. **55**. 83 (1911). — *L. Asher:* Zbl. f. Physiol. **26**. 223 (1912). — Vgl. auch *O. Andersson: His'* Arch. f. Anat. 177 (1894). — Ferner *E. v. Cyon: Pflüger*s Archiv. **138**. 575 (1911). — *W. B. Cannon* und *Mc Keen Cattell:* Americ. J. of physiol. **41**. 39, 58, 74 (1916). — [3]) *E. v. Cyon: Pflüger*s Archiv. **70**. 126 (1898) und „Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentra nervensystems. J. Springer, Berlin 1910. — Vgl. auch *O. v. Fürth:* Ergebnisse der Physiol. 8. 524 (1909). — *L. Asher* und *E. v. Rodt:* Zbl. f. Physiol. **26**. 223 (1912). — [4]) Vgl. auch *J. M. Rogoff* [J. of pharmac. and experim. ther. **12**. 193 (1918)], der Hundeblut trocknete und an Kaulquappen verfütterte. Die Ergebnisse waren allerdings nicht ganz eindeutig.

achtungen entnehmen[1]). Bei Reizung des peripheren Stumpfes des Halssympathikus trat nur dann länger dauernde Beschleunigung der Herztätigkeit auf, wenn die Schilddrüse vorhanden war. Bei Athyreosis war die Zahl der Herzschläge nur ganz kurze Zeit vermehrt — ohne Zweifel unter Beteiligung der Nebenniere und vielleicht der Leber, deren Inkretstoffe auch von Einfluß auf die Herztätigkeit sind. Interessant ist auch die Feststellung, daß leichte Massage der Schilddrüse zu einer Steigerung der Herzschlagfolge führt.

Was geben uns nun die Beobachtungen an Kranken mit Morbus Basedowii für Anhaltspunkte für die Funktionen der Schilddrüse? Zunächst bestätigen sie die Feststellung, wonach dieses Organ einen bestimmenden Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge hat. Ebenso, wie wir diesen durch gesteigerte Zufuhr von Schilddrüsensubstanz oder auch von Inkretstoffen, wie Thyroxin[2]), steigern können, und zwar in ganz charakteristischer, über längere Zeit anhaltender Weise, treffen wir beim Morbus Basedowii auf einen erhöhten Umsatz mit allen anschließenden Folgeerscheinungen. Darüber hinaus haben wir eine Erregbarkeitssteigerung des sympathischen und auch des parasympathischen Nervensystems kennen gelernt. Die gleiche Erscheinung läßt sich durch Zufuhr von wirksamen Schilddrüsensubstanzen bewirken. Damit ist eine Beziehung der Schilddrüse zu jenen Nervensystemen festgestellt. Sofort gliedern sich viele, noch unbeantwortbare Fragen an. Geht der Einfluß auf den Stoffwechsel der Zellen über die erwähnten Nervengebiete oder ist die Erregbarkeitssteigerung nur eine Teilerscheinung des allgemeinen erhöhten Stoff- und Energieumsatzes? Findet vielleicht durch andere Inkretstoffe, wie namentlich durch Adrenalin eine weitere Steigerung der Erregbarkeit statt? Hier stehen wir noch vor grundlegenden Problemen, für deren Beantwortung es an eindeutigen Versuchsergebnissen fehlt. Ohne Zweifel haben die Beobachtungen an Kranken mit Morbus Basedowii einerseits im Vergleich zu Feststellungen bei Athyreosis und anderseits im Vergleich zu künstlich hervorgebrachtem vermehrtem Kreisen von Schilddrüsenstoffen im Organismus unsere Vorstellungen über die Funktionen der Schilddrüse wesentlich gefördert und der Forschung neue Wege gewiesen.

Die Natur hat ohne unser Zutun in großem Maßstabe noch weitere Zustandsformen hervorgebracht, die geeignet scheinen, unsere Kenntnisse über die Bedeutung der Schilddrüse für den Organismus zu erweitern. Es sind dies der endemische Kropf und der Kretinismus. Wir begegnen in Europa, aber auch in anderen Erdteilen (mit Ausnahme von Australien und Afrika) in bestimmten Gegenden — zumeist sind es Alpentäler — Menschen mit vergrößerter Schilddrüse (Kropf, Struma). Nun ist es an und für sich sehr schwer zu entscheiden, von welcher Größe der Schilddrüse ab man die Bezeichnung Kropf zulassen will. Wir haben schon S. 179 darauf hingewiesen, daß dieses Organ in seiner Größe sehr stark von der Gegend abhängig ist, die bewohnt wird[3]). Es wird die Schilddrüse eines Einwohners z. B. von Bern ohne weiteres als Kropf

---

[1]) *W. B. Cannon* u. *P. E. Smith:* Americ. J. of physiol. **60** 476 (1922). — [2]) Vgl. z. B. *J. C. Aub, Elis. M. Bright* und *J. Uridil:* Americ. J. of physiol. **61**. 300 (1922). — [3]) Auch die Struma hat je nach der Gegend, die ihr Besitzer bewohnt hat, ein verschiedenes Aussehen. *Emilie Woelz:* Schweiz. med. Woch. **51**. 625 (1921).

imponieren, wenn man das gleiche Organ in seiner Größe dagegen vergleicht, das z. B. einem in Kiel wohnenden Individuum entnommen ist. Es gibt auch nach dem anatomischen Befund keine scharfe Grenze zwischen „normaler" Schilddrüse und einer Strumaform. Das Aussehen der Schilddrüse kann auch ganz wesentlich durch die Art der Nahrung, das Klima, die Temperatur usw. beeinflußt werden[1]). Wir weisen auf alle diese Schwierigkeiten in der Abgrenzung des Begriffes Kropf von der normalen Schilddrüse deshalb hin, weil sich zahlreiche Forschungen über die Verbreitung des Kropfes und vor allem über den Erfolg seiner Bekämpfung auf Statistiken aufbauen, die ganz gewiß wenig zuverlässig sind und ohne Zweifel ein sehr heterogenes Material umfassen. Vielleicht wird es später möglich sein, auch geringere Abweichungen in der Funktion der Schilddrüse mittels des Nachweises der wirksamen Inkrete auf dem Transportwege oder auch in der Schilddrüse selbst zu erkennen. Zur Zeit leisten die Verfolgung des Grundumsatzes des Stoffwechsels und ferner das Studium des Sauerstoffbedürfnisses noch das meiste in der Erkennung von Störungen von Schilddrüsenfunktionen. Sinkt die Tätigkeit der Schilddrüse, dann ist der Stoffwechsel gehemmt[2]). Es finden sich Fälle schweren und schwersten Grades und auch ganz leichte Formen der Störung der Funktionen der Schilddrüse. Bestimmt man z. B. bei einer Ratte den Gaswechsel[3]), so findet man, daß der Sauerstoffverbrauch bei Verfütterung von normalem Schilddrüsengewebe ansteigt. Verwendet man an Stelle von solchem Schilddrüse von einem Fall von Morbus Basedowii, dann ist der vermehrte Sauerstoffverbrauch noch ausgesprochener. Wählt man zu den Versuchen Strumen, so findet man, offenbar ihrem Funktionszustand entsprechend, Abnahme des Sauerstoffverbrauches. Es ist ferner im gleichen Sinne das Schilddrüsenvenenblut bei Morbus Basedowii als den Sauerstoffverbrauch in die Höhe treibend gefunden worden, während dasjenige von Individuen mit Strumen, sofern diese eine Minderfunktion des Organes aufweisen, eine Herabsetzung des Sauerstoffbedürfnisses hervorbringt. Das Blut wurde jeweilen Ratten, deren Sauerstoffbedarf bekannt war, injiziert. Diese Beobachtungen zeigen, daß die Möglichkeit der Feststellung der biologischen Abschätzung der Funktionstüchtigkeit der Schilddrüse gegeben ist. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß die festgestellte Hemmung des Sauerstoffverbrauches durch Strumagewebe und durch Schilddrüsenvenenblut von Strumaträgern zu denken gibt. Würde es sich nur um einen Wegfall oder einen Mindergehalt an jenen, den Zellstoffwechsel anregenden Substanzen handeln, dann wäre es denkbar, daß Struma und Blut eines Strumaträgers ohne jede Wirkung auf den Gaswechsel jenes Organismus wären, in den sie eingeführt werden. Da jedoch eindeutig eine Herabsetzung desselben festgestellt ist, muß ein „Etwas" zugegen sein, das sehr wahrscheinlich auch im Organismus des Tumorträgers den Gaswechsel aktiv herabsetzt. Wir haben schon S. 173 darauf hingewiesen, daß

[1]) Vgl. z. B. *K. Tsuji:* Acta scholae med. univ. imper. in Kioto. **4**. 471 (1922). — *Leo Adler: Pflüger*s Arch. **164**. 1 (1916). — [2]) Wie bedeutungsvoll die Feststellung der Beeinflussung des gesamten Stoffwechsels durch die Schilddrüse geworden ist, zeigt am besten die Prüfung ihrer Funktionstüchtigkeit beim Menschen bei nicht eindeutigen Symptomen. Vgl. z. B. *A. Hellwig:* Klin. Woch. **2**. 2061 (1923). — [3]) Vgl. hierzu *Leon Asher* u. *H. Streuli:* Biochem. Z. **87**. 359 (1918). — *L. Asher* u. *M. Duran:* Biochem. Z. **106**. 254 (1920). — *F. de Quervain:* Schweiz. med. Woch. Nr. 1 (1923). — *Yuzo Hara:* Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. **36**. 537 (1923). — *M. Branovačky:* Ebenda. **37**. H. 4 u. 5 (1924).

manches dafür spricht, daß auf den Zellstoffwechsel den Umsatz steigernde und hemmende Stoffe einwirken. Fallen erstere fort, dann kommen nur letztere zur Geltung.

Für die Lehre von den Funktionen der Schilddrüse ist es bedeutungsvoll, daß dieses wichtige Organ durch Veränderungen in seinem Bau in seiner Funktion mehr oder weniger eingeschränkt sein kann, ohne daß die Erscheinungen der Athyreosis vorhanden sind. Es gibt von nur mit feinsten Methoden erkennbaren, geringfügigen Störungen alle Abstufungen bis zu den schwersten Erscheinungen des vollständigen Versagens der Schilddrüse. Wir müssen offen bekennen, daß hier noch eine Lücke in unseren Kenntnissen vorliegt. Wir wissen, daß die Funktionen der Schilddrüse auch dann vollständig erfüllt werden, wenn auch nur Teilstücke des ganzen Organes in voller Tätigkeit im Organismus verbleiben. Bei der Struma sehen wir, daß gewiß bedeutend größere Anteile von wenigstens vom Anatomen als „normal" bezeichneten Gewebes in ihr vorhanden sein können, und dennoch finden wir beträchtliche Störungen. Offenbar muß die veränderte Drüse nach irgend einer Richtung hin Wirkungen entfalten, die für den Organismus nicht gleichgültig sind. Der Ausdruck Hypofunktion, der so häufig zur Erklärung von Störungen im Gefolge von Kropf gebraucht wird, besagt herzlich wenig. Er wird dann an Berechtigung gewinnen, wenn erwiesen ist, daß tatsächlich ein Mindergehalt bzw. eine Minderabgabe von wirksamen Inkretstoffen vorhanden ist.

Das Kropfproblem hat noch ein großes Rätsel gebracht! Schon seit sehr langer Zeit wird gegen den Kropf Jod verwendet[1]), und zwar in Form von Asche aus Schwamm. Aus diesem läßt sich 3, 5-Dijodtyrosin gewinnen! 1819 wies *Straub* in Hofwil bei Bern nach, daß die Schwammasche jodhaltig ist. Seit dieser Zeit ist immer wieder versucht worden, den endemischen Kropf mittels Jodsalzen (jetzt Jodnatrium oder Jodfettsäuren) zu bekämpfen, und zwar prophylaktisch. In der Schweiz wird dem Kochsalz, sofern es nicht schon Jodsalze enthält, Jodnatrium in ganz geringen Mengen beigemengt und so dafür gesorgt, daß die gesamte Bevölkerung beständig Jod zugeführt erhält[2]). Läßt sich einwandfrei beweisen, daß auf diesem Wege die Entstehung des Kropfes verhindert wird, dann ergibt sich die wichtige Frage, in welcher Beziehung das zugeführte Jod zur Schilddrüsenfunktion steht. Man könnte daran denken, daß die ganzen Störungen bei der Struma darauf beruhen, daß die Schilddrüsenzellen infolge von Jodmangel außerstande sind, jodhaltige Inkretstoffe in ausreichender Menge zu bilden. Damit würde wohl der Ausfall von Schilddrüsenfunktionen erklärt sein, nicht aber die mehr oder weniger schwere Veränderung der Schilddrüse. Dazu kommt, daß selbst tiefgehend schwer veränderte Schilddrüsen einen relativ hohen Jodgehalt besitzen können[3]). Das zugeführte Jod hat ohne Zweifel im Organismus nicht nur die Funk-

---

[1]) Vgl. *Ad. Chatin:* C. r. de l'acad. des sc. **30**. 352; **82**. 128 (1876). — *Th. v. Fellenberg:* Biochem. Z. **139**. 371 (1923). — [2]) Vgl. hierzu *Heinrich Hunziker* u. *Hans Eggenberger:* Die Prophylaxe der großen Schilddrüse. Ernst Bircher, Bern-Leipzig 1924. — *F. de Quervain:* Schweiz. med. Wschr. Nr. 35 (1922). — *Ph. Dieterle, L. Hirschfeld* und *R. Klinger:* Arch. f. Hygiene. **81**. 128 (1913). — *Th. v. Fellenberg:* Biochem. Z. **152**. 141 (1924). — [3]) Vgl. hierzu *D. Marine* und *O. P. Kimball:* Arch. of intern. med. **25**. 661 (1920).

tion von Baumaterial zur Bildung von bestimmten Inkretstoffen. Es muß noch andere Wirkungen entfalten, über die vielleicht die normale Funktion der Schilddrüse geleitet wird. Wir sehen, wie bei der Rachitis infolge besonderer im Organismus vorhandener Bedingungen das Knochengrundgewebe schwerste Störungen und Veränderungen zeigt. Unter dem Einfluß bestimmter, noch unbekannter Stoffe und von Licht, kommt die Knochenbildung wieder in normale Bahnen. Die Schilddrüse entartet, wenn im Organismus bestimmte, noch unbekannte Bedingungen nicht erfüllt sind. Sie erholt sich bzw. bleibt von allem Anfang an in normalen Bahnen der Entwicklung, wenn bestimmte Einflüsse vorhanden sind. Offenbar stellt Jod einen solchen Stoff dar, der vielleicht über ein anderes Organ die Schilddrüse in ihrem ganzen Betriebe und ihrem Bau bestimmend beeinflußt.

Man darf nie aus dem Auge verlieren, daß nicht feststeht, daß die Veränderung in der Schilddrüse das Primäre ist, und daran anknüpfend nun alle jene Erscheinungen sich entwickeln, die für den endemischen Kropf charakteristisch sind. Es kann ganz gut der Kropf eine Teilerscheinung einer den gesamten Organismus treffenden Veränderung sein, ja es ist auch möglich, daß die Schilddrüse sekundär von Veränderungen in anderen Organen, mit denen sie in Beziehung steht, beeinflußt wird. Es sei z. B. an die Geschlechtsdrüsen erinnert. Diese können ebenso gut Einfluß auf die Schilddrüse haben, wie angenommen wird, daß die umgekehrte Beziehung vorhanden ist[1]). Der Umstand, daß sich Störungen in der Funktion der Schilddrüse besonders häufig zur Zeit der Pubertät entwickeln und ferner im Klimakterium, und endlich die Beobachtung von Veränderungen des Volumens der Schilddrüse zur Zeit der Menstruation und der Schwangerschaft[2]), haben die Annahme immer mehr gefestigt, daß innige Beziehungen noch unbekannter Art zwischen der Schilddrüse und den Geschlechtsdrüsen vorhanden sind.

Liegen die Verhältnisse beim Problem des endemischen Kropfes schon sehr schwierig, so steigern sich die Schwierigkeiten noch ganz bedeutend, wenn wir der Frage des Zusammenhanges des Kretinismus mit den Funktionen der Schilddrüse näher treten[3]). Da der endemische Kropf und der Kretinismus vielfach das gleiche Verbreitungsgebiet haben, so ist an eine gemeinsame Ursache für beide Zustände gedacht worden. Dabei wurde lange Zeit der Kretinismus einem mehr oder weniger vollständigen Versagen der Schilddrüse gleichgesetzt. Man hat jedoch im Laufe der Zeit immer mehr erkannt, daß Athyreosis und Kretinismus durchaus nicht gleichartige Endzustände darstellen. Wir wollen hier nicht auf alle jene Theorien eingehen, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, das endemische Auftreten von Kropf und Kretinismus zu erklären. Keine einzige davon hat befriedigt. So dachte man an einen Einfluß

---

[1]) Vgl. z. B. *F. W. Freund:* Deutsche Z. f. Chir. **18**. 213 (1883). — *J. L. Schönlein:* Pathol. u. Ther. 1. Teil. 81. St. Gallen 1846. — [2]) Vgl. z. B. *Leo Loeb:* J. of med. Research. **40**. 199 (1919). — [3]) *J. Saint-Lager:* Étude sur les causes du crétinisme et du goître endémique. Paris 1867. — *Wilhelm Scholz:* Klin. u. anat. Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1906. — *Ernst Finkbeiner:* Die kretinische Entartung. J. Springer, Berlin 1923. — *Wilhelm Scholz* in Spezielle Path. u. Ther. inn. Krankheiten. (Herausgegeben von *Friedrich Kraus* u. *Theodor Brugsch.*) Bd. I. S. 477 (1919).

des Trinkwassers und der Bodenbeschaffenheit[1]). Bald wird ein unbekanntes Gift oder eine Infektion als Ursache in Betracht gezogen[2]). In neuerer Zeit hat man auch an die Möglichkeit des Einflusses der Ernährung gedacht[3]). Der Umstand, daß es bis heute nicht gelungen ist, einen Vorgang aufzuklären, der sich seit Jahrtausenden vollzieht, beweist, daß nicht einfache Verhältnisse vorliegen können. Zu denken gibt, daß „Kropfgegenden" im Laufe der Zeit kropffrei geworden sind und heute noch Gegenden vorhanden sind, in denen die Anzahl der Kropfträger steigt[4]). Hier müssen die Forschungen einsetzen!

Der Kretin stellt einen ganz eigenartigen Typus dar. Er findet sich unabhängig von der Rasse in gleicher Form in Europa, in Asien,

Abb. 50.

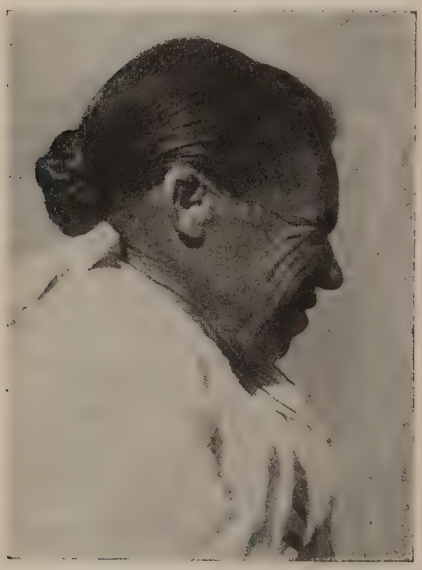


Abb. 51.

Entnommen: *Ernst Finkbeiner*, Die kretinische Entartung. J. Springer, Berlin 1923.

Amerika. Er besitzt eine Reihe von primitiven Merkmalen im Knochengerüst[5]). Der Kretinismus wird gewöhnlich durch die folgenden Merk-

[1]) *H. Bircher:* Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus. Basel 1883. — *E. Bircher:* Fortschr. der Naturwissensch. **2**. 273 (1911). — *A. Schittenhelm* u. *W. Weichardt:* Der endemische Kropf. J. Springer, Berlin 1912. — [2]) Vgl. hierzu die ohne klares Ergebnis gebliebenen Versuche bei Tieren durch „Kropfwasser" usw. Strumen zu erzeugen, z. B.: *E. Bircher:* Z. f. Chir. **103**. 276 (1910); Z. f. experim. Path. u. Ther. **9**. 1 (1911). — *M. Wilms:* Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 13 (1910). — *B. Breitner:* Wiener klinische Wochenschr. Nr. 2 (1912). — *A. Schittenhelm* und *W. Weichardt:* Der endemische Kropf. J. Springer, Berlin 1912. — *K. Landsteiner, F. Schlagenhaufer* und *J. Wagner v. Jauregg:* Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissenschaften Wien. Math.-naturw. Kl. **123**. Abt. III. 1914. — [3]) Vgl. z. B. *R. Mc. Carrison:* Proc. of the New York pathol. soc. **21**. 154 (1921). — [4]) Vgl. z. B. *E. H. Durham:* J. of hyg. **19**. 394 (1921). — [5]) Vgl. *Ernst Finkbeiner:* Die kretinische Entartung nach anthropologischer Methode. J. Springer, Berlin 1923.

male charakterisiert: Wachstumsstörungen, Idiotie, Taubstummheit und Kropf. Dazu ist zu bemerken, daß die Idiotie sehr verschiedenen Grades sein kann, das gleiche gilt von dem Hör- und Sprachvermögen. Es gibt alle Abstufungen von mehr oder weniger großer Hörstörung bis zur völligen Taubheit. Der Kropf kann ganz fehlen. Immer vorhanden ist die Wachstumstörung. Die Kretins stellen Zwerge dar. Ihr Körperbau ist gedrungen, plump. Die Extremitätenknochen sind massiv, leicht gekrümmt, an den Enden aufgetrieben. Die Hände und Füße sind

Abb. 52.

Entnommen: *A. Weil*, Innere Sekretion. 2. Aufl. J. Springer, Berlin 1922.

klein. Besonders charakteristisch verändert ist der Schädel. Er ist groß, rund und plump. Die Stirn ist niedrig, breit und flach. Die Jochbeine treten stark hervor. Besonders auffallend ist die Gesichtsbildung. Die Haut ist in ausgesprochenen Fällen runzelig. Die Augenlider sind gedunsen. Die Lidspalte ist eng. Die breite Nase zeigt einen eingesunkenen Rücken. Der große Mund weist dicke, vorgestülpte Lippen auf (vgl. Abb. 50—52). Der Genitalapparat bleibt auf einer kindlichen Stufe der Entwicklung. Die Haut ist zumeist schlaff, zyanotisch, sie fühlt sich kühl an. Die Haare sind kurz, borstig. Besonders bedeutungsvoll ist der träge Stoffwechsel.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Kretin viele Erscheinungen aufweist, die in naher Beziehung zu solchen stehen, die wir bei der Athyreosis antreffen, sei diese nun aus irgend welcher Ursache durch Degeneration oder Schwund von Schilddrüsengewebe entstanden oder aber durch Exstirpation einer Struma oder der unveränderten Schilddrüse zustande gekommen. Die Cachexia thyreo- bzw. strumipriva weist große Ähnlichkeit mit dem Endzustand des Kretinismus auf, und dennoch sind manche Unterschiede vorhanden. Auch hier entsteht die Frage, ob die Schilddrüse im Mittelpunkt des ganzen Kretinproblems steht, d. h. ob ihre Störung den Ausgangspunkt für alle Erscheinungen des Kretinismus abgibt, oder aber, ob eine gemeinsame Schädigung viele Organe bzw. den ganzen Organismus gemeinsam trifft. In diesem Falle wäre die veränderte Schilddrüse ein Ausgangspunkt für weitere Störungen, die neben solchen einher laufen, die durch das Versagen von Funktionen anderer Organe bedingt sind[1]). Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß das Versagen der Schilddrüsenfunktion ganz verschiedene Folgen haben muß, je nachdem ein im übrigen noch geordnet arbeitender oder ein schon anderweitig gestörter Organismus davon betroffen wird. Der erstere vermag Störungen auszugleichen und manchen Vorgang trotz Ausfalls bestimmter Inkretstoffe auf anderen Wegen in die richtige Bahn zu lenken. Wird jedoch ein Organismus betroffen, der schon anderweitig verändert ist, dann dürfte der Wegfall oder doch eine veränderte Funktion der Schilddrüse Folgeerscheinungen nach sich ziehen, die ein ganz anderes Gepräge haben. Man stelle sich z. B. vor, daß ein an Rachitis oder an Chondrodystrophia leidender Organismus zugleich der normalen Funktionen der Schilddrüse entbehrt[2]). Rachitis und namentlich die Chondrodystrophie bewirken starke Störungen im Knochenwachstum. Bei der letzteren entstehen ganz charakteristische Wachstumsstörungen, die zu einem eigenartigen Zwergwuchs führen. Greifen mehrere Störungen durcheinander oder entwickelt sich eine Athyreosis in einem nach irgend einer Richtung im Stoffwechsel gestörten Organismus, dann ist es nicht verwunderlich, wenn ein anderes Bild der Athyreosis sich herausbildet, als wenn das Fehlen der Schilddrüsenfunktion den ganzen Zustand — wenigstens zunächst — allein beherrscht. Nicht vergessen darf man auch, daß beim Kretinismus immer von einer Minderfunktion der Geschlechtsdrüsen die Rede ist. Auch diese haben, wie wir noch erfahren werden, einen großen Einfluß auf das Knochenwachstum. Wir möchten mit diesen Darlegungen zum Ausdruck bringen, daß das Problem des Kretinismus weder unter dem Gesichtspunkt der völligen Identität mit einer Athyreosis, noch unter dem einer rein sekundären Beteiligung der Schilddrüse zu seinem Rechte kommt. Es muß vielmehr geprüft werden, ob nicht der Endzustand des Kretinismus aus einer Konstitution heraus erwächst, die durch irgend welche Störungen bedingt ist, auf die dann die veränderte Schilddrüsenfunktion die mit dieser zusammenhängenden Ausfallserscheinungen hinzufügt. Unter solchen Gesichtspunkten wird es verständlich, daß weder die Implantation von Schilddrüsengewebe[3]), noch die

---

[1]) *Th. Langhans: Virchows* Arch. **149**. 155 (1897). — [2]) In diesem Zusammenhange sei auf Beobachtungen von *Carlo Ceni* [Riv. sperim. di freniatr. **44**. 243 (1920)] hingewiesen, aus denen hervorgeht, daß Hirnverletzungen Veränderungen der Schilddrüse herbeiführen können. — [3]) *Eugen Bircher:* Deutsche Z. f. Chir. **98**. 75 (1909).

Verabreichung von solchem per os wirklichen Erfolg gebracht hat. Es liegt eben nicht nur eine Störung der Schilddrüsenfunktion vor. Daß eine solche vorhanden ist, gibt sich in einer Reihe von Erscheinungen des Kretinismus deutlich zu erkennen.

Überblicken wir nun alles, was uns der Tierversuch und die Beobachtung an Menschen mit gestörter bis vollständig aufgehobener Schilddrüsenfunktion gelehrt hat, dann erkennen wir, daß der Schilddrüse eine bedeutsame Stellung im Haushalte des tierischen Organismus zukommt. Ihr Einfluß äußert sich am machtvollsten am Stoffwechsel. Fallen ihre Inkretstoffe fort, dann sind alle Stoffwechselvorgänge verlangsamt. Umgekehrt lassen sie sich durch eine Mehrzufuhr von Schilddrüsensubstanz und ferner von Verbindungen, wie Thyroxin, 3, 5-Dijodtyrosin, die als Inkretstoffe in Frage kommen, in die Höhe treiben. Unbekannt ist noch, auf welchem Wege dieser Einfluß bewirkt wird. Es besteht die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Die Erregbarkeit beider wird erhöht. Schon dadurch könnte jeder Impuls der die genannten Nervenbahnen trifft, in erhöhtem Maße zur Auswirkung kommen und z. B. bewirken, daß der Zellstoffwechsel in all seinen Phasen rascher abläuft. Es ist aber auch eine direkte Einwirkung auf die einzelnen Zellen durch Inkretstoffe denkbar. Bei jugendlichen Organismen ergibt die Ausschaltung der Inkretstoffe der Schilddrüse charakteristische Wachstumsstörungen. Es ist noch nicht eindeutig festgestellt, ob die Wachstumshemmung eine Teilerscheinung des allgemein herabgesetzten Stoffwechsels darstellt oder auf das Fehlen spezifischer, das Knochenwachstum ganz speziell beeinflussender Inkretstoffe zurückzuführen ist.

Im Laufe der Zeit gesellen sich immer mehr und mehr Störungen hinzu. Es bildet sich ein Symptomenkomplex heraus, der den Namen Kachexia thyreo- bzw. strumipriva erhalten hat. Er zeigt zum Teil wechselnde Züge. Wieviele von den einzelnen Symptomen direkt auf den Ausfall der Schilddrüsenfunktionen zurückzuführen sind, und wieviele den Wechselbeziehungen der Glandula thyreoidea zu anderen Inkretionsorganen: wie den Geschlechtsdrüsen, der Hypophyse der Thymus, den Nebennieren, der Pankreasdrüse und vielleicht auch der Milz zu verdanken sind, muß weiter erforscht werden. Manche besondere Erscheinung, wie Störungen im Kohlehydratstoffwechsel und dergleichen, hat vielleicht in der Unterbrechung des gemeinsamen Einflusses von Inkretionsorganen auf einen bestimmten Stoffwechselvorgang ihre Ursache. Es hält beim jetzigen Stand unseres Wissens der gesamten Inkretionsvorgänge sehr schwer, festzustellen, welches Gewebe im Einzelfall primär beteiligt ist, und welches sekundär. Mit dem Fortschreiten unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete wird manches, was über die Funktionen der Schilddrüse mitgeteilt worden ist, ein anderes Gesicht erhalten. Einstweilen sehen wir nur die groben Störungen vor uns. Wir verwechseln zur Zeit sicherlich recht oft Ursache. Anstoß und Wirkung.

Vorlesung 11.

Epithelkörperchen. Thymus. Lymphoepithelialer Schlundring.

Die Epithelkörperchen, auch Nebenschilddrüsen, Glandulae parathyreoideae genannt, sind im Jahre 1880 von *Sandström*[1]) als Organe besonderer Art scharf von der Schilddrüse und namentlich von akzessorischen Schilddrüsen abgegrenzt worden. Das Interesse für diesen anatomischen Befund blieb klein, weil zunächst niemand daran dachte, daß diese kleinen Organe im Organismus eine besondere Funktion erfüllen könnten. Erst widersprechende Befunde bei dem Studium der Folgeerscheinungen nach Schilddrüsenexstirpation gaben Veranlassung, der Frage nachzugehen[2]), ob bei jeder Tierart dasselbe Gewebe zur Entfernung gekommen war, d. h., man kam zu der Vermutung, daß bald jene, Epithelkörperchen genannten Organe mit der Schilddrüse entfernt worden waren, bald nicht. In der Tat lernte man mit der Zeit erkennen, daß bei jedem Exstirpationsversuch genau aufgepaßt werden muß, ob man die Schilddrüse mit den Epithelkörperchen entfernt hat oder nur die Schilddrüse oder nur die letzteren. Die sich einstellenden Folgeerscheinungen waren in jedem Falle andere und dabei ganz charakteristische. So sind die Epithelkörperchen immer mehr als Organe von größter Bedeutung erkannt worden. Man lernte die Störungen, die nach ihrer Entfernung auftreten von jenen, die einer Athyreosis entsprechen, vollständig zu trennen.

Es ist vor allem das Verdienst von *A. Kohn*[3]) nachgewiesen zu haben, daß neben den schon von *Sandström* erkannten äußeren Epithelkörperchen noch sogenannte innere vorkommen. Unsere Epithelkörperchen sind rundlich, oval oder auch nierenförmig. Ihre Länge beträgt 3—15 *mm*, ihre Breite und Dicke 2—4 *mm*. Sie haben ein Gewicht von etwa 2—5 *cg*. Ihr Aussehen ist gelbrot bis braunrot. Ihre Anzahl ist im allgemeinen vier. Die Blutversorgung ist eine reichliche. Die Gefäße stammen aus der Art. thyreoidea inferior und superior. Auch mit Nerven sind die Epithelkörperchen gut versorgt[4]).

Die Epithelkörperchen bestehen aus Zellsträngen, die durch Bindegewebe in Läppchen oder auch Follikel zerlegt sein können. Die Follikel-

---

[1]) *J. Sandström:* Upsala Läkaref. forhandl. **15**. 441 (1880). — [2]) *E. Gley:* C. r. de la soc. de biol. 843 (1891); Arch. de physiol. 467, 766 (1893); 101 (1894); 136 (1897); *Pflügers* Arch. **66**. 308 (1897). — [3]) *A. Kohn:* J. of americ. med. ass. 44 (1895); 48 (1896). Ergebnisse der Anat. und Entwicklungsgesch. **9**. 194 (1899); A. f. mikrosk. Anat. **44**. 366 (1895). — [4]) Vgl. u. a. *H. Rabl:* Arch. f. mikrosk. Anat. Abb. 1—2. **96**. 210 (1922). — *W. Braeucker:* Anat. Anz. **56**. 225 (1922). — *R. Courrier* und *P. Reiss:* C. r. de la soc. de biol. **86**. 867 (1922).

struktur tritt in jedem Falle stark zurück. In der Hauptsache finden sich ziemlich große polygonale Zellen, Hauptzellen genannt. Sie besitzen einen großen Kern mit mehreren Kernkörperchen. Ferner sind Zellen vorhanden, die sich dadurch von den oben genannten unterscheiden, daß ihr Protoplasma durch saure Farbstoffe sich intensiv färbt. Ihr Kern ist klein. Sie sind chromophile bzw. oxyphile Zellen genannt worden[1]). Es scheint, daß die Hauptzellen Inkret liefernd sind. Es ist bis jetzt nicht geglückt, einen bestimmten Inkretstoff zu isolieren, ebensowenig ist etwas über den Inkretionsvorgang bekannt. Man hat auch in den Epithelkörperchen „Kolloid" und Jod gefunden.

Der anatomische Befund vermag hier, wie bei der Schilddrüse, wohl eine Inkretion wahrscheinlich zu machen, jedoch nicht bis zur Gewißheit zu erheben. Es ist nie geglückt, den Übertritt von Inkretstoffen in die Lymphe oder die Blutbahn direkt zu verfolgen. Es ist dies auch leicht erklärlich, wird es sich doch nur um Spuren handeln, und außerdem dürfte die Inkretion kein kontinuierlicher Vorgang sein. Daß die Epithelkörperchen im Organismus die Rolle von Inkretionsorganen spielen, und sie in ganz anderer Richtung tätig sind, als die Schilddrüse und andere Inkretionsorgane, hat zunächst der Tierversuch ergeben. Es kamen dann Beobachtungen am Menschen und vor allem bei Kindern hinzu, die Erscheinungen zeigten, wie sie bei der Epithelkörperchen beraubten Tieren zu finden sind.

Beginnen wir mit der Besprechung der Folgen der vollständigen Ausschaltung der Epitelkörperchen unter Schonung der Schilddrüse. Hierzu sei gleich bemerkt, daß der Beweis der Entfernung aller Epithelkörperchen anatomisch nicht leicht zu führen ist. Bereitet es schon Schwierigkeiten bei der Schilddrüse Glandulae aberrantes, die nach Entfernung der Hauptdrüse außerordentlich stark hypertrophieren und die Funktion des Hauptorganes übernehmen können, auszuschließen, so sind sie bei den oft an Zahl und in ihrer Lage recht wechselnden Epithelkörperchen noch außerordentlich viel größer. Man wird den biologischen Versuch als maßgebend für die geglückte, vollständige Entfernung der Epithelkörperchen oder besser ausgedrückt, für eine Aufhebung oder doch Herabminderung ihrer Funktion, die einer solchen gleich kommt, betrachten dürfen, nachdem wir in die Lage gekommen sind, bestimmte Folgeerscheinungen als charakteristisch für eine fehlende oder doch ungenügende Funktion der Epithelkörperchen angeben zu können.

Lange Zeit glaubte man, daß die Entfernung der Epithelkörperchen mit dem Weiterleben der Tiere unvereinbar sei. Allgemein wurde berichtet, daß kurze Zeit nach der Operation schwere Krämpfe auftreten. Sie wiederholen sich. Sie zeigen sich zum erstenmal nach einer Latenz von 7 bis 72 Stunden[2]). Der Krampfzustand wurde Tetanie genannt. Namentlich Fleischfresser (Katze, Hund) zeigen die Erscheinungen der akuten Tetanie nach Entfernung der Epithelkörperchen in sehr charakteristischer Weise, wenn nicht durch die Art der Ernährung Vorsorge getroffen wird, daß an Stelle der manifesten Tetanie nur Tetanie-Bereitschaft vorhanden ist. Wir kommen auf diesen Punkt gleich zurück.

[1]) Vgl. hierzu *H. Bergstrand:* Acta med. scandin. **52**. 791 (1920). — [2]) *Fr. de Quervain: Virchows* Arch. **133**. 481 (1893). — *O. Lanz:* Mitteil. aus Kliniken u. med. Instit. der Schweiz. **3**. 512 (1895).

Die parathyreopriven Tiere zeigen gewöhnlich während der Latenzzeit Appetitlosigkeit[1]). Nach und nach stellt sich Übererregbarkeit peripherer Nervenstämme ein. Es folgen dann fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln des Gesichtes, des Rückens und des Schwanzes. Schließlich entwickelt sich das charakteristische Bild der akuten Tetanie. Der Gang der Tiere ist steif. Es treten tonische Krämpfe auf und daneben in einzelnen Muskelgruppen klonische. Durch die Extremitäten verläuft ein Schütteln, hervorgerufen durch blitzartige Zuckungen. Namentlich bei Katzen ist ein tonischer Krampf der Masseteren festgestellt. Er kann durch Abwärtsziehen des Unterkiefers ausgelöst werden. Übt man auf Nervenstämme der oberen und unteren Extremität einen Druck aus, so folgen tonische Krämpfe in diesen. Schließlich werden alle Muskeln von den Krämpfen ergriffen. Es bilden sich tetanische Anfälle heraus. Es geht ihnen eine stark gesteigerte Atem- und Herztätigkeit voraus. Die Körpertemperatur steigt an. Nun folgen rasche dyspnoische Atemzüge. Ab und zu erfolgen tiefe krampfhafte Inspirationen. Manchmal folgt auch tetanischer Zwerchfellkrampf. Die Tiere können in einem solchen Anfall zugrunde gehen. Häufig überstehen sie ihn jedoch. Die Atmung und die Herztätigkeit nähern sich wieder normalen Verhältnissen. Die Körpertemperatur fällt. Die Tiere sind ganz ermattet. Nach einiger Zeit bildet sich wieder ein Anfall aus.

Bei Herbivoren sind die gleichen Erscheinungen nach vollständiger Entfernung der Epithelkörperchen beobachtet worden, nur ergeben sich je nach der Tierart in Einzelheiten Besonderheiten[2]).

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß nach Entfernung der Epithelkörperchen auch Veränderungen im Wachstum beobachtet worden sind, jedoch waren sie ganz anderer Art, als nach Schilddrüsenexstirpation. Während bei dieser eine andauernde Wachstumshemmung besteht, zeigten sich nach Entfernung der Epithelkörperchen bei jugendlichen Tieren, sofern diese die Operation längere Zeit überstanden, ganz unregelmäßige Störungen des Wachstums[3]). Es sind ferner Veränderungen in der Hautbeschaffenheit, der Behaarung, der Zahnbildung usw. beschrieben. Es ist jedoch zur Zeit nicht möglich, zu entscheiden, ob tatsächlich das Fehlen der Epithelkörperchen schuld an diesen Erscheinnungen ist, oder nicht vielmehr Störungen in der Schilddrüsenfunktion sich geltend machen. Vor allem fehlt es an ausreichenden Untersuchungen über die Nahrungsaufnahme! Das Wachstum kann, wenn diese ungenügend ist, nicht normal verlaufen! Wir wollen es

---

[1]) Es ist eine Herabsetzung des Tonus der Magenmuskulatur [vgl. *A. J. Carlson:* Americ. J. of physiol. **30**. 309 (1912)]; **32**. 398 (1913) und eine mangelhafte Magensaftabgabe [*W. B. Keeton:* Americ. J. of physiol. **33**. 25 (1914)] festgestellt worden. Es bleibt fraglich, ob diese Erscheinungen direkt vom Ausfall der Funktionen der Epithelkörperchen abhängig sind. — [2]) Vgl. hierzu z. B. *D. Marine:* J. of exp. Med. **19**. 89 (1914). — *W. Haberfeld* u. *C. Schilder:* Wiener klin. Wochenschr. 1017 (1909); Mitt. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 20 (1909). — *H. Cristiani:* Arch. de physiol. 39 (1893). — *J. Erdheim:* Ebenda. 16 (1906). — *Hans Iselin:* Z. f. Chir. **93**. 397, 494 (1908); Neurolog. Zbl. **30**. 220 (1911). — *H. Pfeiffer* und *O. Mayer:* Mitt. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. 18 (1907). — *W. G. Mac Callum, H. J. Thomson* und *J. B. Murphy:* Bull. John Hopkins Hosp. 18. Sept. 1909. — [3]) *Hans Iselin:* Deutsche Z. f. Chir. **93**. 494 (1908). — *F. S. Hammett:* Americ. J. of physiol. **63**. 408 (1923). — *V. Korenchevsky:* J. of pathol. and bact. **25**. 366 (1922).

dahin gestellt sein lassen, ob es neben der Kachexia thyreopriva eine Kachexia parathyreopriva gibt.

Für die Beurteilung des Wesens der Funktionen der Epithelkörperchen im Organismus sind die folgenden Beobachtungen von sehr großer Bedeutung. Schon frühzeitig[1]) begegnen wir in der Literatur Angaben, wonach die Art der Ernährung Einfluß auf die nach Entfernung der Epithelkörperchen (oder so lange diese noch unbekannt waren, der „Schilddrüse)" auftretenden Erscheinungen habe. So wird angegeben, daß Katzen und Hunde die „Schilddrüsenexstirpation" leichter ertragen, wenn zuvor und nach der Operation Milch verabreicht wird. Während man lange Zeit hindurch der Meinung war, daß ein Leben ohne Epithelkörperchen auf längere Zeit hinaus unmöglich sei, wissen wir jetzt, daß unter geeigneten Maßnahmen, z. B. Hunde, jahrelang am Leben bleiben können. Immer besteht jedoch bei ihnen die Gefahr der Tetanie. Es besteht Krampfbereitschaft[2]).

Erhielten Hunde einige Zeit, bevor die Epithelkörperchen entfernt wurden, als Nahrung Brot und Milch unter Hinzufügung größerer Mengen von Milchzucker, und wurde diese Art der Ernährung nach erfolgter Operation einige Wochen fortgesetzt, dann traten keine Krämpfe auf. Die Tiere blieben bei guter Pflege jahrelang am Leben[3]). Ja, es konnte schließlich auch Fleisch verabreicht werden, ohne daß es zur Tetanie kam. Fleisch gehört nämlich zu jenen Nahrungsmitteln, die in irgendeinem Zusammenhang mit dem Ausbruch der Krämpfe stehen. Wir kommen hierauf noch zurück. Es sei gleich hier angefügt, daß es auch gelungen ist, Hunde bei Fleischfütterung frei von Krämpfen zu halten, wenn zugleich in großen Mengen (1·5 *g* pro Kilogramm Körpergewicht) Kalzium in Form von milchsaurem Kalk verabreicht wurde[4]).

War nun bei diesen Tieren die Entfernung der Epithelkörperchen ohne alle Folgen geblieben? Daß das nicht der Fall war, verrieten die Tiere selbst, indem sie zur Zeit der Brunst in mehr oder weniger schwerer Form Erscheinungen der Tetanie zeigten. Es lassen sich außerdem alle jene Erscheinungen, die für den parathyreopriven Zustand charakteristisch sind, und auf die wir bald zu sprechen kommen, feststellen. Es besteht bei diesen Tieren ein latenter Zustand der Tetanie. Sie kann bei Änderung der Ernährung, z. B. beim Weglassen der Kalziumzufuhr und vor allem bei Brunst und Schwangerschaft plötzlich zum Durchbruch kommen[5]). Die Beobachtung, wonach es möglich ist, Tiere der Epithelkörperchen zu berauben und unter Innehaltung bekannter Bedingungen über eine lange Zeit am Leben zu erhalten, ist für das Studium des parathyreopriven

[1]) *Leo Breisacher:* A. f. (Anat. u.) Physiol. 509 (1890). — *Fr. de Quervain: Virchows* Arch. **133**. 504 (1893). — *O. Lanz:* Mitt. aus Kliniken u. Instit. d. Schweiz. **3**. 530 (1895). — [2]) Bereits *G. Vassale* [Arch. ital. de biol. **30**. 49 (1897)] beschreibt, daß ein Hund, dem drei Epithelkörperchen fortgenommen waren, und der vorübergehend Krämpfe zeigte, eine Schwangerschaft ohne besondere Erscheinungen überstand, jedoch dann bei einer zweiten Gravidität nach erfolgter Geburt von vier gesunden Jungen plötzlich schwerste Tetanie aufwies. — Vgl. auch *A. Massaglia:* Gazz. degl. ospit. 1907. — [3]) *L. R. Dragstedt:* Americ. J. of physiol. **59**. 483 (1922); **63**. 408 (1923). — *L. R. Dragstedt, K. Philipps* und *A. C. Sudan:* Ebenda. **65**. 368 (1923). — [4]) *A. B. Luckhardt* und *P. J. Rosenbloom:* Proceed. soc. exp. biol. and med. **19**. 129 (1921). — *A. B. Luckhardt* und *J. Blumenstock:* Americ. J. of physiol. **63**. 409 (1923). — *A. B. Luckhardt* und *B. Goldberg:* J. of the americ. med. assoc. **80**. 79 (1923). — [5]) Vgl. *L. R. Dragstedt, A. C. Sudan* und *K. Philipps:* Americ. J. of physiol. **69**. 477 (1924). — *H. A. Salvesen:* Acta med. scand. Suppl. Bd. **6**. 5 (1923).

Zustandes von größter Bedeutung. Er zeichnet sich durch folgende Erscheinungen aus:

Der Gehalt des Blutplasmas an Kalzium sinkt nach erfolgter Entfernung der Epithelkörperchen rasch[1]. In den ersten drei Tagen nach der Operation fällt er auf etwa 40% der Norm. Mit geringen Schwankungen bleibt dann die neue Einstellung des Kalziumspiegels im Blutplasma bestehen. Wohl läßt sich durch Zufuhr von viel Kalksalzen per os oder durch parenterale Zufuhr der Kalkgehalt des Blutes vorübergehend steigern, es folgt dann jedoch bald, wenn nicht mit der Verabreichung fortgefahren wird, ein Absturz der im Plasma vorhandenen Kalkmenge. Es findet insbesondere eine gesteigerte Ausscheidung durch den Dickdarm statt[2], während die Niere an der Entfernung des Kalkes aus dem Organismus weniger beteiligt ist[3, 4].

Es entstand nun zunächst die Frage, ob der verminderte Kalkgehalt im Blutplasma parathyreopriver Tiere als eine wirkliche Verarmung des Blutes an diesem aufzufassen ist, oder aber eine Verschiebung der Form, in der er in diesem enthalten ist, darstellt. Man könnte daran denken, daß im Plasma in Ionenform vorhandenes Kalzium zugunsten von z. B. an Eiweiß gebundenem abnimmt. Die genaue Untersuchung ergab, daß der Gesamtkalziumgehalt des Blutes sinkt, gleichzeitig nimmt das in Ionenform vorhandene Kalzium prozentual zu[5]. Es sei gleich hier angefügt, daß die Reaktion des Blutes unverändert gefunden wurde. Das Kohlensäurebindungsvermögen war nur unbedeutend verändert.

Der verminderte Kalziumgehalt des Blutplasmas läßt sich auch biologisch nachweisen. Läßt man das Herz eines Frosches, das mit Serum einer normalen Katze gespeist wird, außerhalb des Körpers schlagen, dann zeigt dieses eine bestimmte Hubhöhe. Ersetzt man das Serum durch solches von einer Katze ohne Epithelkörperchen, dann ist die Hubhöhe vermindert. Gibt man die dem Serum fehlende Kalziummenge in Gestalt von $CaCl_2$ hinzu, dann stellen sich die normalen Hubhöhen ein[6].

Bringt man Serum von einem parathyreopriven Tiere mit motorischen Nerven zusammen, so zeigen diese erhöhte Erregbarkeit[7]. Der Ablauf der Zuckungskurve des zugehörigen Muskels zeigt keine Abweichungen von der Norm, wenn man den unter der Wirkung des genannten Serums stehenden Nerven reizt. Die gleiche Beobachtung wurde bei der Durchspülung des Beines eines normalen Hundes mit Blut eines solchen ohne Epithelkörperchen gemacht. Es trat Übererregbarkeit ein[8].

---

[1]) *W. G. Mac Callum* u. *C. Voegtlin:* Bull. of the John Hopkins hosp. **19**. 91 (1908); J. of exp. med. **11**. 118 (1909); Proceed. of the soc. of exp. biol. **5**. 84 (1909). — *W. G. Mac Callum* u. *K. M. Vogel:* J. of exp. med. **18**. 618 (1913). — *A. B. Hastings* u. *H. A. Murray:* J. of biol. chem. **46**. 233 (1921). — *E. W. H. Cruickshank:* The biochem. J. **17**. 13 (1923). — *Clara Jacobson:* Americ. J. of physiol. **63**. 535 (1923). — [2]) Vielleicht erklärt diese Feststellung die verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure im Harn [vgl. hierzu *J. Greenwald:* J. f. biol. chem. **59**. 329 (1924)], denn Kalzium wird zumeist begleitet von Phosphorsäure durch die Dickdarmschleimhaut ausgeschieden. Leider fehlen noch eindeutige Versuche über den Phosphorstoffwechsel bei parathyreopriven Tieren. — [3]) *H. A. Salvesen:* Proceed. of the soc. of exp. biol. and med. **20**. 204 (1923); J. of biol. chem. **56**. 443 (1923). — [4]) Vgl. auch Bd. II, Vorlesung III. — [5]) *E. W. H. Cruickshank:* The Brit. J. of experim. pathol. **4**. 213 (1923). — [6]) *P. Trendelenburg* und *W. Goebel:* A. f. experim. Path. u. Pharmak. **89**. 171 (1921). — [7]) *M. Yoshimoto:* Quarterl. J. of exp. physiol. **13**. 41 (1922). — [8]) *W. G. Mac Callum:* Mitt. aus den Grenzgeb. f. Med. u. Chir. **23**. 941 (1913).

Die Beobachtung der erhöhten Erregbarkeit führt ganz von selbst zu der Vermutung, daß die Krampfbereitschaft und der Ausbruch der Symptome der Tetanie durch den erniedrigten Kalziumgehalt des Blutes bedingt sein könnten. Das ist nun in der Tat der Fall. Die erhöhte Erregbarkeit der Nerven nach Fortnahme der Epithelkörperchen läßt sich leicht nachweisen. Schon geringfügige mechanische Reize z. B. können einen Krampfzustand auslösen. In dieser Richtung ist die Beobachtung sehr interessant, daß es gelingt, durch vorsichtige Oxalatvergiftung (Oxalsäure fällt Kalzium!) bei Katzen Symptome der Tetanie auszulösen. Hierher gehört auch die Feststellung, daß durch Zufuhr von Kalksalzen das Auftreten der Tetanie hintangehalten und vorhandene Tetanieerscheinungen beseitigt werden können. Wichtig ist die Feststellung, daß Milch das Zustandekommen von Tetanie verhindert, jedoch dann nicht mehr, wenn man ihr den Kalk entzieht[1]).

Mit der Feststellung, wonach Entfernung der Epithelkörperchen bewirkt, daß der Organismus Kalzium verliert, und das Blut auf einen neuen, bedeutend niedrigen Kalziumspiegel, als er dem normalen Zustand entspricht, eingestellt wird, haben wir eine ganz charakteristische Erscheinung des parathyreopriven Zustandes geschildert. Kein anderes Inkretionsorgan ruft nach seiner Entfernung bzw. nach Ausschaltung seiner Funktionen den gleichen Zustand hervor. Vor allen Dingen wirkt auch die Wegnahme der Schilddrüse nicht so.

Hier sei noch angefügt, daß die Entfernung der Epithelkörperchen auf den Stoffwechsel und insbesondere den Gaswechsel[2]) keinen charakteristischen Einfluß hat, und auch die Verfütterung von Epithelkörperchen an Kaulquappen keinen bestimmten Einfluß auf die Metamorphose und das Wachstum ausübt[3]). Obwohl schilddrüsenlose Kaulquappen im Besitz von gut funktionierenden, ja sogar vergrößerten Epithelkörperchen waren, kam die Metamorphose nicht in Gang[4]). Es entstanden Riesenlarven. Nach eigenen Beobachtungen kann man im Kaulquappenversuch Glandulae aberrantes der Schilddrüse von den Epithelkörperchen gut unterscheiden. Nur die ersteren ergeben Beschleunigung der Metamorphose. Es hat auch Verfütterung von Epithelkörperchen an Tiere, z. B. Hunde, Ratten, nie eine Hypertrophie von Organen und eine Steigerung des Stoffwechsels zur Folge[5]). Nach Entfernung der Schilddrüse hypertrophieren wohl Glandulae aberrantes, die Epithelkörperchen dagegen behalten ihre Struktur[6]) bei. Alle diese Feststellungen zeigen, daß Schilddrüse und Epithelkörperchen Organe mit getrennten Aufgaben sind[7]).

Wir möchten nun gerne erfahren, was für Bedingungen im Organismus verändert sind, die dem Blutplasma (und vielleicht auch der Lymphe und den Zellen) das Festhalten des normalen Gehaltes an Kalzium unmöglich machen. Es stellt sich ein neues Gleichgewicht ein. Es ist bis jetzt nicht

---

[1]) *A. A. Salvesen:* J. of biol. chem. **56**. 443 (1923). — [2]) *M. Labbé* u. *H. Stévenin:* Ann. de méd. **9**. 264 (1921). — [3]) *Werner Schulze:* Arch. f. Entwicklungsmechanik d. Org. **48**. 489 (1921). — [4]) *B. M. Allen:* J. of experim. zool. **30**. 201 (1920). — [5]) *A. T. Cameron* und *J. Carmichael:* Americ. J. of physiol. **58**. 1 (1921). — [6]) *A. Trautmann: Virchows* Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. **228**. 345 (1920). — *S. Vincent* und *J. S. Arnason:* Endocrinol. **4**. 199 (1920). — [7]) Vgl. auch *E. Hagenbach:* Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir. **18**. 329 (1907).

geglückt, die gestellte Frage eindeutig zu beantworten. Man hat an Zustandsänderungen der im Blutplasma kreisenden Stoffe, vor allem der Proteine, gedacht. Es ist auch möglich, daß die Ausscheidungsstätten für das Kalzium und insbesondere die Dickdarmschleimhaut auf ein anderes Kalziumniveau des Blutplasmas, als sonst, eingestellt sind und immer wieder dafür sorgen, daß der neue Kalziumspiegel beibehalten wird. Möglicherweise spielen Lymphozyten bei der Kalziumausscheidung eine große Rolle. Vielleicht ist deren Funktion irgendwie beeinflußt. Man hat natürlich auch an eine Verschiebung des Basen-Säure-Gleichgewichtes im Blute gedacht, jedoch liegen bisher keine einheitlichen Ergebnisse nach dieser Richtung vor[1]). Einstweilen müssen wir uns mit der Tatsache des verminderten Kalziumgehaltes des Blutplasmas abfinden.

Welche Erscheinungen des parathyreopriven Zustandes lassen sich nun in Zusammenhang mit dem verminderten Kalziumgehalt des Blutes bringen? Kommt in ihm eine ganz allgemeine Störung des Kalkstoffwechsels zum Ausdruck? Wäre das der Fall, dann hätten wir die Epithelkörperchen als ein Zentralorgan für die Leitung des Kalkstoffwechsels zu betrachten. Es lassen sich mit dem vorhandenen Mindergehalt des Blutes an Kalzium mancherlei Erscheinungen, wie Störungen in der Zahnbildung[2]) und verlangsamte, jedoch in der Form normal bleibender Knochenbildung bei jugendlichen Tieren und erschwerte Kallusbildung bei Knochenbrüchen in Zusammenhang bringen, im großen und ganzen sind jedoch schwere Störungen im Kalkstoffwechsel bei dem parathyreopriven Zustand nicht bekannt geworden[3]). Es bleibt die erhöhte Erregbarkeit des Nervensystems. Sie ist unzweifelhaft durch den Mindergehalt des Blutes und damit ohne Zweifel auch der Gewebe an Kalzium bedingt. Wir wissen, daß Nerven und Muskeln (wie übrigens jede Zelle) normalerweise unter dem Einfluß mehrerer Ionen stehen, die zum Teil entgegengesetzte Wirkungen auf im kolloiden Zustand vorhandene Produkte entfalten und damit Einfluß auf bestimmte Erscheinungen, wie z. B. die Erregbarkeit, gewinnen[4]). Normalerweise sind die einzelnen Ionen in feinster Weise auf einander abgestimmt. Bringen wir einen Muskel in eine isosmotische Kochsalzlösung, dann treten bald fibrilläre Zuckungen auf. Wir können sie durch Zusatz bestimmter Mengen von Chlorkalzium unterdrücken. Bleibt die Menge der Ca-Ionen unter der erforderlichen Menge, dann machen sich die Natrium-Ionen im Übermaß geltend. Es ist einem Teil der in der Lösung vorhandenen Na-Ionen kein Gegengewicht in Gestalt von Ca-Ionen gegeben. In entsprechender Weise kann man die Überregbarkeit des neuromuskulären Systems, die zum Teil auch zentral bedingt ist[5]), durch eine Störung des Ionenantagonismus erklären.

---

[1]) *D. W. Wilson, T. Stearns* und *M. de G. Thurlow:* J. of biol. chem. **23**. 89 (1916). — *D. W. Wilson, T. Stearns* und *J. H. Janney:* J. of biol. chem. **23**. 123 (1916). — *J. Howland* und *W. Mc. K. Marriot:* John Hopkins hosp. bull. **29**. 235 (1918). — [2]) *J. Erdheim:* Frankfurter Z. f. Path. **7**. 238, 293 (1911). — *Toyofuku:* Frankfurter Z. f. Path. **7**. 249 (1911). — Vgl. dazu auch *H. Iselin:* Deutsche Z. f. Chir. **93**. 494 (1908). — *J. Hohlbaum: Zieglers* Beitr. z. path. Anat. **53**. H. 1 (1912). — [3]) Wiederholt ist nach Parathyreoidektomie Linsentrübung (Star) festgestellt worden, ohne daß deren Ursache klar gestellt werden konnte. Vgl. *J. Erdheim:* Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 16 (1906). — *C. Schiötz:* Norsk Mag. f. Laegevidensk. **74**. 1201 (1913). — [4]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XII. — [5]) Vgl. u. a. *W. Falta* und *F. Kahn:* Z. f. klin. Medizin. **74**. 1 (1912).

Genügt die Vorstellung einer Übererregbarkeit infolge eines Mindergehaltes an Ca-Ionen zur Erklärung des Tetanieproblems? Bei oberflächlicher Betrachtung der ganzen Forschungsergebnisse könnte man geneigt sein, diese Frage zu bejahen. Bei genauerem Zusehen ergeben sich jedoch sofort Schwierigkeiten. Wir haben gesehen, daß es unter bestimmten Bedingungen gelingt, Tiere ohne Epithelkörperchen lange Zeit ohne äußerlich sichtbare Störungen am Leben zu erhalten. Weshalb treten trotz dem Mindergehalt an Ca-Ionen keine Krämpfe auf? Die Krampfbereitschaft ist vorhanden! Es muß offenbar noch etwas dazu kommen, um den Tetanieanfall auszulösen. Wir wissen, daß zur Zeit der Brunst und im Gefolge von Schwangerschaft die Tetanie leicht zum Durchbruch kommt. Ferner wird allgemein angenommen, daß Fleisch das Zustandekommen der Tetanie begünstige. Es wird berichtet, daß, nachdem Hunde nach stattgehabter Entfernung der Epithelkörperchen mittels Zufuhr von Milch, Brot und Milchzucker über die „Gefahrzone" hinübergebracht worden sind, auch Fleisch verabreicht werden könne, ohne daß Tetanie ausbricht. Sobald man jedoch mittels Vergiftung mit Phosphor die Funktionen der Leber stört, stellt sich Tetanie ein[1]). Diese Beobachtung, die unbedingt erweitert und gefestigt werden muß, zeigt vielleicht an, daß Leberzellen bestimmte Funktionen der Epithelkörperchenzellen übernehmen können.

Die ganze Forschung über das Tetanieproblem wird zur Zeit von der Frage nach jenem „Etwas" beherrscht, das zur Auslösung der Krämpfe führt. Im Mittelpunkt des Interesses steht der Befund von Methylguanidin[2]) im Harn von Hunden, denen die Epithelkörperchen entfernt waren. Daneben wurden auch vereinzelt biogene Amine, wie β-Imidazolylaethylamin, ferner Dimethylguanidin usw. aufgefunden[3]). Nun findet sich auch normalerweise Guanidin (auch Dimethylguanidin) im Harn[4]), doch ist seine Menge im parathyreopriven Zustand stark gesteigert. Das gleiche gilt vom Gehalt des Blutes an Guanidinderivaten[5]).

Da der Tetanieanfall ganz den Eindruck einer Vergiftung macht, ist es leicht verständlich, daß die Idee mehr und mehr an Boden gewann, daß die Epithelkörperchen nicht nur den Kalkstoffwechsel direkt oder indirekt beherrschen, sondern außerdem die Aufgabe haben, gewisse im Organismus kreisende Verbindungen auf irgend eine Weise unschädlich zu machen. Ein solches Produkt soll nun das Methylguanidin sein. In der Tat bewirkt es, wenn es dem Organismus einverleibt wird, ähnliche Erscheinungen, wie sie dem Tetanieanfall eigen sind[6]).

---

[1]) *L. R. Dragstedt, K. Phillips* u. *A. C. Sudan:* Americ. J. of physiol. **65**. 368 (1923). — [2]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXX. — [3]) *W. F. Koch:* J. of biol. chem. **12**. 313 (1912); **15**. 43 (1913). — [4]) *W. Achelis:* J. f. physiol. Chemie. **50**. 10 (1906/07). — [5]) Vgl u. a. *Burns* u. *J. Sharpe:* Quart. J. of exp. physiol. **10**. (1917). — *Findlay* u. *J. Sharpe:* Ebenda. **13**. 433 (1919). — *J. Sharpe:* Biochem. J. **14**. 46 (1920). — [6]) *H. Fühner:* Z. f. experim. Path. u. Pharm. **58**. 1 (1908); **65**. 401 (1911). — *Noël Paton* u. *Findlay:* Quart. J. of exp. physiol. **10**. (1916). Mehrere Abhandlungen. — *E. Frank, R. Stern* u. *M. Nothmann:* Z. f. d. ges. experim. Med. **24**. 341 (1921). Auffallend ist der Abfall des Kalkgehaltes des Blutes bei Beginn der Tetanie nach Methylguanidinvergiftung. — Vgl. *K. Gollwitzer-Meier:* Z. f. d. ges. exp. Med. **40**. 59 (1924). — Vgl. auch *D. Burns* u. *A. Watson:* J. of physiol. **53**. 386 (1920). — *F. S. Hammett:* Endocrinology. **6**. 221 (1922). — *G. Bayer* u. *Otto Form:* Z. f. d. ges. exp. Med. **40**. 445 (1924).

Interessanterweise sinkt auch der Kalkgehalt des Blutes[1]). Eine völlige Übereinstimmung der Symptome fehlt allerdings[2]). Es könnte das darauf beruhen, daß im parathyreopriven Organismus nicht nur Guanidinderivate in Frage kommen. Es könnten mehrere Substanzen zugleich wirksam sein. Man hat sich ferner daran gestoßen, daß Guanidin erst in Dosen wirksam wird[3]), wie sie im tierischen Organismus auch bei Exstirpation der Epithelkörperchen nicht vorkommen. Manche Forscher lehnen aus dieser Feststellung heraus eine Mitbeteiligung von Guanidinderivaten bei der Tetanie ab. Es ist jedoch zu bedenken, daß beim parathyreopriven Zustand eine erhöhte Erregbarkeit des Nervensystems besteht, und ferner sehr wahrscheinlich mehrerer Stoffe, die sich in der Wirkung vielleicht gegenseitig steigern, zusammenwirken. Immerhin liegt, wie aus den erwähnten Einwänden hervorgeht, in der Vergiftungstheorie unter der speziellen Annahme von Guanidinderivaten als wirksamen Stoffen noch manches, was der Klärung bedarf. Es wäre natürlich von größtem Werte, wenn bei der latenten Tetanie in der Brunstzeit bestimmte Verbindungen aufgefunden werden könnten, die Krämpfe auszulösen vermögen.

Mit der Annahme einer Vergiftung als Anstoß zur Auslösung der Krämpfe können wir uns nicht ohne weiteres zufrieden geben. Wir möchten gerne wissen, woher die „Giftstoffe" stammen. Man könnte sich z. B. vorstellen, daß die Epithelkörperchen in irgend einer Weise den intermediären Stoffwechsel beeinflussen — vielleicht sogar über das Ca-Ion! Um nur eine Möglichkeit zu streifen, sei darauf hingewiesen, daß dieses den kolloiden Zustand im Sinne einer Dichtung beeinflußt. Die Durchlässigkeit von Zellgrenzschichten kann dadurch verändert werden. Ist der Ionenantagonismus gestört, dann dürfte auch die Zellgrenzschicht der in Betracht kommenden Zellen in ihren Eigenschaften tiefgehend beeinflußt sein (und außerdem die im Zellinhalt sonst noch vorhandenen, im kolloiden Zustand befindlichen Teilchen). Schon dadurch, daß Stoffwechselzwischenprodukte die Zelle vielleicht im nicht vollendeten Zustand der Umwandlung verlassen, könnte es zu Störungen kommen. Es ist auch denkbar, daß beim Fehlen der Wirkungen der Epithelkörpercheninkretstoffe der Zwischenstoffwechsel direkt entgleist, und es zur Bildung von Produkten kommt, die zur Auslösung der Krämpfe führen, falls diese nicht ausgeschieden oder von bestimmten Zellen aufgenommen und umgewandelt werden.

Der Umstand, daß Fleischnahrung bei parathyreopriven Tieren das Zustandekommen der Tetanie begünstigt, hat zu der Idee geführt, daß im Darmkanal unter der Einwirkung der Darmflora auf Eiweißabbaustufen entstehende Verbindungen nach erfolgter Resorption von den Epithelkörperchen auf noch unbekannte Weise entgiftet würden. Es hätten von diesem Gesichtspunkte aus diese Organe die Funktion, den Organismus vor Autointoxikationen zu schützen. Wird Milch nebst Brot und Milchzucker

---

[1]) Vgl. insbesondere *C. K. Watanabe:* J. of biol. chem. **33**. 253 (1917/18); **34**. 51, 65, 73 (1918); **36**. 531 (1918); Proceed. of the soc. of exp. biol. **15**. 143 (1918). Dieser Forscher findet zwischen Guanidinvergiftung und Tetaniezustand folgende Analogien: Hypoglukämie, Ansteigen des Phosphorgehaltes des Blutplasmas, Sinken seines Kalkgehaltes. — [2]) *W. W. Swingle* u. *J. S. Nicholas:* Americ. J. of physiol. **69**. 455 (1924). — *Kl. Gollwitzer-Meier:* Z. f. d. ges. exp. Med. **40**. 59 (1924). — [3]) Vgl. hierzu auch *H. Raida* u. *H. Liegmann:* Z. f. d. ges. experim. Med. **41**. 358 (1924).

verabreicht, so entsteht ein sauer reagierender Chymus. Er beherbergt eine ganz anders zusammengesetzte Darmflora als z. B. der nach Fleischaufnahme sich bildende[1]). Es entstehen deshalb auch andere Produkte der Bakterienwirkung, ganz abgesehen davon, daß auch der Speisebrei je nach der Art der Nahrung eine ganz verschiedene Zusammensetzung aufweist. Wieder andere Forscher stellen sich vor, daß aus dem Stoffwechsel der Zellen beständig schädlich wirkende Verbindungen hervorgehen, die unter normalen Verhältnissen von Produkten der Epithelkörperchen entgiftet werden, so daß nie jene Konzentration an ihnen sich bilden kann, die schädliche Einflüsse hervorbringt. Die Guanidinderivate könnten z. B. aus Arginin oder Kreatin (bzw. Kreatinin) = Methylguanidinessigsäure hervorgehen.

Beim Auftreten der Tetanieanfälle und während ihres Bestehens fällt die starke Störung der Atemtätigkeit auf. Sie ist außerordentlich gesteigert. In dieser Richtung sind die folgenden Beobachtungen vielleicht nicht ohne Interesse. Wird der Luftaustausch in der Lunge gesteigert — rasche, tiefe Inspirationen —, dann kommt es zu Erscheinungen der Tetanie[2]). Man spricht von einer „Überventilationstetanie". Sie steht offenbar in Zusammenhang mit einer Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes. Der Gehalt des Blutes an Kohlensäure und an Bikarbonat sinkt[3]). Die Blutreaktion wird nach der alkalischen Seite verschoben. Der Gehalt an Kalzium bleibt unverändert.

Eine Verschiebung der Reaktion des Blutes nach der alkalischen Seite (Alkalosis) findet sich regelmäßig während der Salzsäureabgabe im Magensaft[4]). Es wirken verschiedene Mechanismen mit, um das gestörte Säure-Basengleichgewicht wieder herzustellen. Das Atemzentrum greift ein. Die Ventilationsgröße der Lunge wird vermindert, und dadurch die Kohlensäurespannung in der Alveolarluft und im Blute gehoben. Die Nieren wirken mit. Es steigt die Alkaleszenz des Harnes an[5]). Es ist nun von großem Interesse, daß nach vermehrter Salzsäureabgabe und vielleicht gestörter Regulation des Säure-Basengleichgewichtes Tetanie auftreten kann[6]). Man spricht von einer „Magentetanie" = Tetania gastrica. Gewiß gibt es noch mehr Zustände, z. B. während einer Schwangerschaft, die eine mangelhafte Einstellung des Säure-Basengleichgewichtes zeigen und infolge Alkalose Tetaniebereitschaft bedingen[7]). Es bedarf nur eines Anstoßes und der Krampfzustand tritt ein.

Wir sind auf die Überventilations- und Magentetanie nur dehalb kurz eingegangen, weil es wünschenswert ist, daß auch bei der Tetanie im Anschluß an die Parathyreoidektomie mehr als bisher auf das Moment

---

[1]) *L. R. Dragstedt:* Americ. J. of physiol. **59**. 483. (1922). — *T. Inouye:* Ebenda. **70**. 524 (1924). — [2]) *Y. Henderson:* Americ. J. of physiol. **25**. 310 (1910). — *S. Grant* u. *A. Goldman:* Americ. J. of physiol. **52**. 209 (1920). — *J. Collip* u. *B. Backus:* Ebenda. **51**. 568 (1920). — *P. György* u. *H. Vollmer:* Biochem. Z. **140**. 391 (1923). — *P. György:* Schweiz. med. Wochenschr. **54**. Nr. 18 (1924). — [3]) *Y. Henderson* u. *H. Haggard:* J. of biol. chem. **33**. 345 (1918); **43**. 15 (1920). — *H. Davies, J. B. S. Haldane* u. *E. L. Kennaway:* J. of physiol. **54**. 32 (1920). — *Kl. Gollwitzer-Meier* u. *Ernst Chr. Meyer:* Z. f. d. ges. experim. Med. **40**. 70 (1924). — [4]) *E. Dodds* u. *J. M. C. Intosh:* J. of physiol. **57**. 139 (1923). — [5]) *K. A. Hasselbalch:* Biochem. Z. **46**. 403 (1912). — *G. Endres:* Biochem. Z. **132**. 220 (1922). — [6]) Vgl. auch *K. Gollwitzer-Meier:* Z. f. d. ges. experim. Med. **40**. 83 (1924). — [7]) Vgl. zum ganzen Problem der Alkalosis auch *J. Greenwald:* J. of biol. chem. **54**. 285 (1922).

der Atemstörung und des Verhaltens des Säure-Basengleichgewichtes geachtet werden muß. Die Art der Ernährung kann auf dieses auch von bedeutsamem Einfluß sein.

Aus den vorliegenden Darlegungen ergibt sich, daß es augenblicklich nicht möglich ist, anzugeben, welches Moment den Anstoß zur Ausbildung der manifesten Tetanieerscheinungen gibt. Fest steht die gesteigerte Erregbarkeit infolge der Verminderung des Kalziumgehaltes des Blutes und wahrscheinlich auch der Zellen. Daß irgend welche besonderen Stoffe beim Ausbruch der Krämpfe beteiligt sind, unterliegt keinem Zweifel. Auch wenn ihre Art genau bekannt sein wird, und ferner ihre Wirkung genau erkannt ist, bleibt das Problem ihrer Beziehung zu den Funktionen der Epithelkörperchen. Die Frage, ob sie durch Aussendung von Inkretstoffen wirksam sind, ist wohl klargestellt. Wirken diese nun auf bestimmte Zellvorgänge ein? Sind sie von Bedeutung z. B. für den kolloiden Zustand von Zell- und Blutinhaltsstoffen, und bewirkt dieser die Festhaltung einer bestimmten Kalziummenge? Läßt das Fehlen dieser Inkretstoffe den Zellstoffwechsel entgleisen, so daß Produkte in den Kreislauf gelangen, die sonst nie in diesem Zustande dem Blute übergeben werden? Oder handelt es sich um das ganz normale Auftreten von in geringer Konzentration unschädlichen Stoffen, die fortlaufend durch Inkretstoffe der Epithelkörperchen in irgend einer Weise ihrer schädlichen Wirkungen beraubt werden? Alle diese Fragen lassen sich zur Zeit nicht beantworten.

Wir wollen uns nun noch um Beweise dafür umsehen, daß die Epithelkörperchen mittels Inkreten ihre Wirkung entfalten. Leider müssen wir zunächst berichten, daß es nicht geglückt ist, die nach Parathyreoidektomie auftretenden Erscheinungen durch Verfütterung von Epithelkörperchen mit dem gleichen sicheren Erfolge zu bekämpfen bzw. ihr Auftreten zu verhindern, wie das bei Athyreosis, wenigstens in der ersten Zeit durch Schilddrüsenfütterung möglich ist. Ferner hat sich kein Auszug aus den Epithelkörperchen als eindeutig wirksam erwiesen[1]). Es ist auch kein Stoff bekannter Struktur bekannt, der Epithelkörperchenfunktionen ersetzen könnte. Der einzige Versuch, der sich als erfolgreich erwiesen hat, ist die Implantation von Epithelkörperchen[2]). Sie erfolgte an den verschiedensten Stellen des Körpers, z. B. in die Milz. Die Erfolge waren vielfach ausgezeichnete. Die Epithelkörperchen halten sich nach allen Erfahrungen länger als Schilddrüsengewebe.

Es sei gleich hier angefügt, daß beim Menschen Tetaniefälle bekannt geworden sind, die ohne jeden Zweifel auf Entfernung der Epithelkörperchen zurückzuführen sind. Als man die Sonderstellung dieser Organe noch nicht kannte, wurden sie bei der Exstirpation der Schilddrüse bzw. einer Struma nicht geschont. Je nachdem nun diese wichtigen Organe mit entfernt wurden oder nicht, stellten sich die Erscheinungen der

---

[1]) Vgl. *E. O. Ellingson, A. W. Bell* u. *A. M. Hanson:* Proceed. of the soc. of exp. biol. and med. **21**. 274 (1924). Diese Autoren berichten, daß es ihnen geglückt ist, wirksame Produkte aus den Epithelkörperchen zu gewinnen. — [2]) *H. Cristiani:* C. r. de la soc. de biol. **57**. 754 (1905). — *H. Leischner:* Arch. f. klin. Chir. **84**. 208 (1907). — *H. Pfeiffer* u. *O. Mayer:* Wiener klin. Wsch. 1907. — *W. G. Halsted:* Americ. J. of med. scienc. **134**. 1 (1907); J. of experim. med. 15 (1912). — *G. Ivannovicz:* Wiener klin. Wsch. Nr. 20 (1911). — *Walbaum:* Mitt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 12 (1913). — *J. Erdheim:* Frankf. Z. f. Pathol. 298 (1911).

Tetanie ein, oder sie wurden ganz vermißt. Jetzt ereignet es sich nur noch selten, daß bei Operationen an der Schilddrüse Tetanie ausbricht, weil man gelernt hat, die Epithelkörperchen zu schonen. Kommt es jedoch zur Parathyreoidektomie, dann haben wir beim Menschen die gleichen Erscheinungen, wie bei den parathyreopriven Tieren. Es kommt ferner ohne Zweifel vor, daß die Epithelkörperchen innerhalb des Organismus Veränderungen erleiden. Wiederholt sind namentlich bei Neugeborenen Blutungen in diesen gefunden worden. Kommt es zum Ausfall der Funktionen der Epithelkörperchen, dann zeigen sich die Erscheinungen der Tetanie. Es ist auch beim Menschen geglückt, diese durch Implantation von solchen wirksam zu bekämpfen [1]). Von großem Interesse ist, daß auch beim Menschen die parathyreoprive Tetanie latent sein und z. B. während der Schwangerschaft zum Ausbruch kommen kann.

Außer der eben erwähnten, ohne jeden Zweifel mit einem Versagen der Funktionen der Epithelkörperchen zusammenhängenden Tetanie sind beim Menschen noch zahlreiche Zustände der Krampfbereitschaft, der Übererregbarkeit von Nervensystemen und von Ausbruch von Krämpfen zur Beobachtung gekommen. Es war naheliegend, alle diese Fälle in Zusammenhang mit der parathyreopriven Tetanie zu bringen. So sind die bei Kindern nicht seltenen Tetaniefälle auf ein Versagen der Epithelkörperchen zurückgeführt worden und ebenso Krampfzustände, die im Anschluß an Störungen in der Magensaftbildung und insbesondere der Salzsäureabgabe sich ausbilden [2]). In der Tat konnten sowohl bei letzterer Erkrankung als auch bei der „Kinder-Tetanie“ wiederholt Veränderungen in Epithelkörperchen festgestellt werden. Ferner war die Implantation von solchen wiederholt erfolgreich. Es muß jedoch jeder einzelne Fall, bevor er in Zusammenhang mit Funktionen der Epithelkörperchen gebracht wird, genau geprüft werden. Es geht nicht an, jede Übererregbarkeit in Zusammenhang mit dem parathyreopriven Zustand zu bringen. Je besser dieser sich charakterisieren läßt — Kalkmangel des Blutes, Vorhandensein von bestimmten Verbindungen in erhöhtem Maße (wie Guanidinderivate) im Blute usw. —, um so sicherer wird man die verschiedenartigen Tetanieformen und die sonstigen mit den Epithelkörperchen in Zusammenhang gebrachten Zustände (wie Paralysis agitans, Arbeitertetanie, Myotonia congenita, Myoklonie) nach ihrer Ätiologie abgrenzen können. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß es nicht an Bemühungen fehlt, in Analogie mit einer Hyperfunktion der Schilddrüse bei dem Morbus Basedowii (vgl. S. 185) auch eine solche der Epithelkörperchen anzunehmen. Es fehlen jedoch für eine solche Annahme die Unterlagen.

In der Nachbarschaft von Schilddrüse und Epithelkörperchen befindet sich ein weiteres drüsiges Organ ohne Ausführungsgang. Es ist dies die **Thymusdrüse.** Sie birgt noch viele ungelöste Rätsel in sich! Ihr ganzes Verhalten hat schon seit langer Zeit die Aufmerksamkeit der

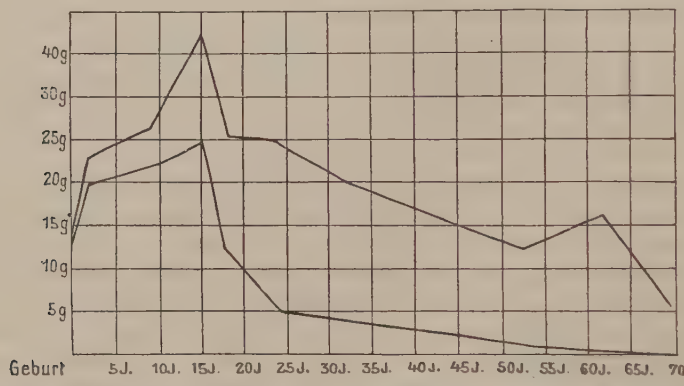
---

[1]) *A. v. Eiselsberg:* Beitr. z. Physiol. u. Path. Festschr. *Hermann.* 1 (1908). — *Böse* und *Lorenz:* Wiener klin. Wsch. 1909. — *M. Krabbel:* Beiträge zur klin. Chir. **72.** 505 (1919). — *J. Nicolaysen:* Nordisk Tijdschr. f. Terapi. **12.** 66 (1913). — Über Ursachen von Mißerfolgen siehe *E. Borchers:* Zbl. f. Chir. **47.** 1366 (1920). — *W. H. Brown:* Annal. surgery. **219.** 305 (1911). — *F. Landois:* Beiträge zur klin. Chir. 75 (1911); Chirurg. Zbl. **47.** 74 (1920). — *L. Drüner:* Chir. Zbl. **48.** 223 (1921). — [2]) Vgl. hierzu das S. 205 Mitgeteilte.

Anatomen auf sie gelenkt. Zunächst fällt auf, daß die Thymus unter normalen Verhältnissen bis zur Zeit der Pubertät in lebhafter Tätigkeit ist, um sich dann unter umfassenden Einschmelzungsvorgängen zum Teil unter Ersatz von Drüsengewebe durch Fett weitgehend zurückzubilden. Es verbleiben durch das ganze Leben hindurch Thymusdrüsenzellen bestehen, jedoch nur in kleiner Anzahl. Es fällt ferner auf, daß die Thymus in den ersten Lebensjahren im Verhältnis zum Körpergewicht am größten ist. Sie wächst zwar weiter, doch hält ihr Wachstum mit dem des Körpers bei weitem nicht Schritt. Abbildung 53 gibt einen Einblick in das Gewicht der Thymus in verschiedenen Lebensaltern[1]).

Die Thymus liegt hinter dem Brustbein im vorderen Mediastinum[2]). Beim Neugeborenen und beim Kinde hat sie eine graurote Farbe. Gewöhnlich findet man zwei nebeneinander liegende asymmetrische Lappen. Sie lassen äußerlich — ähnlich wie es bei den Speicheldrüsen der Fall

Abb. 53.



Gewichtskurve des Thymuskörpers (obere Linie) und mittlere Parenchymwerte (untere Linie) nach *Hammar*. Entnommen: *A. Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

ist — kleine Läppchen erkennen. Diese werden durch lockeres Bindegewebe zusammengehalten. Jedes dieser Läppchen besteht wiederum aus mikroskopisch kleinen, durch Bindegewebe getrennten Läppchen. Jedes davon zeigt zwei Schichten, nämlich eine äußere dunkle Rinden- und eine innere helle Markschicht[3]). Die Stützsubstanz der Läppchen besteht aus einem Retikulum, an dessen Aufbau sternförmige, untereinander anastomosierende Zellen beteiligt sind. In der Rindenschicht sind seine Maschen mit Lymphozyten, genannt kleine Thymuszellen, vollgestopft.

[1]) Vgl. hierzu *K. Keilmann:* Z. f. Kinderheilk. **35**. 25 (1923). — *A. S. Sokolow:* Jahrbuch der Kinderheilk. **53**. 157 (1923). — [2]) Vgl. hierzu *L. Gräper:* Anat. Hefte. **59**. 45 (1920). — *Gg. B. Gruber:* Z. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. **6**. 320 (1920). — *A. F. Canelli:* Pediatria. **28**. 753 (1920). — [3]) *J. A. Hammar:* Wiener med. Wschr. 1909; Ergebnisse der Anat. und Entwickl. **19** (1910); Anat. Hefte. **43** (1911). — *H. Klose:* Chirurgie der Thymusdrüse. Stuttgart 1912. — *Maximow:* Archiv f. mikrosk. Anat. **74**. 525 (1909). — *Max Pinner:* Frankfurter Z. f. Pathol. **23**. 479 (1920). — *A. P. Dustin* und *G. Baillez:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 1237 (1920). — *H. Schridde:* Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **33**. 284 (1923). — *H. Dienert:* Beitr. z. allg. Path. u. path. Anat. **71**. 338 (1923). — *J. Goldner:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 947 (1923). — *J. A. Hammar:* Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **33**. 505 (1923).

Zahlreiche Mitosen verraten lebhafte Zellneubildung. In der Markschicht sind die Lymphozyten viel weniger zahlreich. Es finden sich eigenartige, konzentrisch geschichtete Körperchen, genannt *Hassal*sche Körperchen [1]). Sie bestehen aus schichtenförmig angeordneten Zellen. Die zu innerst liegenden zeigen alle Anzeichen der Degeneration. Die *Hassal*schen Körperchen kommen und vergehen durch das ganze Leben hindurch. Ihre Herkunft ist umstritten. Manche Forscher bringen sie zum Gefäßepithel in Beziehung, andere lassen sie aus Retikulumzellen hervorgehen. Unklar ist auch ihre Bedeutung. In der Thymus findet man häufig kleine Zysten. Sie sind von kubischem oder zylindrischem Flimmerepithel umsäumt und enthalten eine homogene Masse.

Während die Marksubstanz bei der Involution nur langsam an Masse abnimmt, erweist sich die Rinde in ihrer Masse, ihrer ganzen Zusammensetzung entsprechend, als rascher veränderlich. Durch Abgabe von Lymphozyten kann sie sehr rasch an Volumen einbüßen und so rasch zur Verkleinerung der Thymus beitragen. Umgekehrt kann sie durch Ausfüllung der Retikulummaschen mit kleinen Thymuszellen eine rasche Vergrößerung des Thymusparenchyms bewirken. Die Thymus zeigt bei Hunger eine rasch auftretende Verkleinerung. Sobald Nahrung aufgenommen wird, geraten die Lymphozyten in der Rindensubstanz wieder in lebhafte Tätigkeit. Ihre Zahl nimmt rasch zu. Auch beim Eintritt des Winterschlafes bemerkt man eine Involution. Das gleiche ist der Fall während der Schwangerschaft. Diese Rückbildungen der Thymus sind reversibel.

Hervorgehoben sei noch, daß die Thymusdrüse eine gute Blutversorgung hat. Zahlreiche Lymphgefäße durchziehen sie. Ihre Nerven entstammen dem N. vagus und N. sympathicus [2]).

Suchen wir uns zunächst ein Bild von den Funktionen der Thymus von den morphologischen Befunden aus zu machen. Es sind zwei Momente, die vor allem auffallen, einmal die im Verhältnis zum Körpergewicht in der ersten Zeit des Lebens mächtig entwickelte Drüse und ihr Zurückgehen nach erfolgter Pubertät. Zweitens erkennen wir in der Thymus eine Bildungsstätte von Lymphozyten. Wir können direkt verfolgen, wie in lebhaftester Tätigkeit Zellneubildung stattfindet. Die Zellen verlassen die Thymusdrüse und gehen in die Lymphbahnen und Venen über. Erfolgt Involution der Drüse, sei es infolge von Nahrungsmangel, sei es in der Schwangerschaft, oder kommt es zur Pubertätsinvolution, dann kann man das Abwandern der Lymphozyten aus der Rindensubstanz direkt verfolgen. Die benachbarten Venen und Lymphbahnen sind vollgepfropft mit ihnen. Eine wichtige Funktion der Thymus ist ohne Zweifel die Versorgung des Organismus mit Lymphozyten. Damit ist sie an der Bildung des Blutes beteiligt. Oft ist vermutet worden, daß die Thymus auch rote Blutkörperchen liefere. Es liegen jedoch keine eindeutigen Beweise dafür vor. In der Marksubstanz der Thymus sollen eosinophile Leukozyten gebildet werden [3]).

Bei dieser Gelegenheit möchten wir darauf hinweisen, daß die Thymus in ihrem Werdegang manche Ähnlichkeit mit der Bildung der Bestandteile des **lymphoepithelialen Schlundringes** und insbesondere

[1]) *H. Winiwarter:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 834 (1923). — *T. Blom* und *N. Adermann:* Upsal. läkarefor. förhandl. **28**. 301 (1923). — [2]) Vgl. *W. Braeucker:* Z. f. Anat. u. Entwickl. **69**. 309 (1923). — [3]) *J. A. Badertscher:* Anat. rec. **18**. 23 (1920).

mit der Gaumenmandel, Tonsilla palatina aufweist. Ihre freie Oberfläche zeigt viele schlitzförmige Öffnungen, von denen aus man in blind endigende Krypten gelangt. Sie sind meistens leer. Ab und zu enthalten sie eine weiß-grau aussehende Masse, bestehend aus Epithelien und Lymphozyten. Die Krypten sind bei uns verästelt. Es entsteht so eine starke Oberflächenvergrößerung. Sie besitzen eine lymphatische Außenhülle. In dieser befinden sich Lymphknötchen. Lymphozyten und Epithelien mischen sich innerhalb der Epithelplatte. Ganz ähnliche Verhältnisse treffen wir bei der Zungenmandel, Tonsilla lingualis, der Rachenmandel, Tonsilla pharyngea und auch bei den Zungenbälgen, Folliculi linguales. Es ist noch unaufgeklärt, welche Bedeutung das Auswandern der Lymphozyten in die Mundhöhle hat. Wir begegnen im Darmkanal einem Durchwandern der Schleimhaut von Seiten von Lymphozyten oft, in besonders hohem Grade im Wurmfortsatz. Werden Fermente zugeführt, oder irgend welche Stoffe durch die Lymphozyten abgegeben, die bei der Verdauung oder der Sekretion der Verdauungssäfte eine Rolle spielen? Wird der Kampf gegen Mikroorganismen aufgenommen? Kommt es zur Aufnahme bestimmter Produkte der Verdauung und zur Rückwanderung mit ihnen? Es sind dies alles ungelöste Fragen. Sicherlich liefern die Lymphozyten bereitenden Organe auch solche Zellen für den Kreislauf innerhalb des Organismus. Besonders leicht lassen sich die Beziehungen der Gaumenmandel zu benachbarten Lymphdrüsen verfolgen, indem diese bei Entzündungen der ersteren stets anschwellen. Man hat auch an eine Inkretion der verschiedenen Anteile des lymphoepithelialen Schlundringes gedacht und auch die Speicheldrüsen mit einbezogen[1]). Die Möglichkeit einer solchen ist vorhanden, jedoch genügen die vorliegenden Beobachtungen nicht zu einem abschließenden Urteil. Sollte es sich bewahrheiten, daß im Speichel Stoffe vorhanden sind, die die Speichelsekretion anregen[2]), dann wäre dem Sinne nach eine Inkretbildung nachgewiesen. Das wirksame Produkt würde zwar nach außen abgegeben. Es würde jedoch nach erfolgter Resorption zu den Speicheldrüsen zurückkehren und in diesen wirksam werden.

Wir kennen eine ganze Reihe von Bildungsstätten für Lymphozyten. Es sei neben den eben besprochenen Organen an die Milz erinnert und ferner auf die Lymphdrüsen hingewiesen. Es ist vielfach daran gedacht worden, daß die Thymus mit dem gesamten lymphatischen Gewebe eine Einheit darstelle und dieses in mancher Hinsicht beeinflusse. Es ist jedoch nicht gelungen, eine besondere Funktion der Thymusdrüse in dieser Richtung abzugrenzen und vor allem auch der Bildung und Lieferung von Lymphozyten eine besondere Bedeutung zu geben. Wir wissen nur, daß beständig solche Zellen aufgebaut, ausgerüstet und entsandt werden. Ob jedoch den Thymuszellen eine spezifische Aufgabe im Organismus zufällt, entzieht sich leider unserer Kenntnis[3]). Es sei gleich hier angefügt, daß die Thymusdrüse infolge ihres Zellreichtums (es gilt dies insbesondere für die Rinde) auch reich an Kernsubstanzen ist. Es ist infolgedessen wiederholt der Gedanke ausgesprochen worden, daß sie den Organismus mit

[1]) *L. Mohr:* Z. f. Geburtsh. und Gynäkol. **74**. 408 (1912). — [2]) Vgl. S. 154. — [3]) Sie enthalten in ihren Kernen, wie die Lymphozyten der Darmschleimhaut, Histon, während diese Proteinart den Leukozyten myeloischer Herkunft fehlt. Vgl. *K. Felix:* Schweiz. med. Wsch. **53**. 558 (1923).

solchen versorge. Es ist jedoch unbewiesen, daß die Thymus besonders oder gar allein befähigt zum Aufbau von Nukleoproteiden sei[1]). Gewiß vollbringt sie diese Synthese bei der Zellbildung beständig. Sicherlich können jedoch beliebige andere Zellarten, wenn sie sich teilen, ebenfalls Kernsubstanzen aufbauen. Möglich, daß das Baumaterial aus einheitlicher Quelle stammt.

Der Umstand, daß die Thymusdrüse gerade während der Zeit des stärksten Wachstums besonders deutliche Zeichen einer Tätigkeit aufweist und zur Zeit der Pubertät anfängt sich zu verkleinern, ohne jedoch je während des Lebens ganz ohne Funktion zu sein, hat ganz von selbst zu der Frage geführt, in welcher Beziehung sie zum Wachstum steht. Ferner ist an eine solche zu den Geschlechtsdrüsen gedacht worden. Diese entwickeln in der Pubertätszeit eine intensive Tätigkeit, während zugleich die Thymus die ihrige herabzusetzen beginnt. Sollten da nicht Zusammenhänge vorhanden sein?

Der Weg zur Untersuchung des Einflusses der Thymusfunktion auf das Wachstum war gegeben. Es mußte dieses Organ in möglichst jugendlichem Alter entfernt und verfolgt werden, welche Erscheinungen sich einstellten. Er ist oft beschritten worden. Die Exstirpation der Thymus erfordert eine sehr eingreifende Operation. Zu ihrer vollständigen Entfernung ist die Eröffnung der Pleurahöhle notwendig. Es können natürlich nur Versuche maßgebend sein, bei denen das Organ restlos in Fortfall kam, und zugleich die Tiere durch den ganzen Eingriff nicht zu sehr geschädigt wurden. Die ersten Untersucher[2]) auf diesem Gebiete konnten diese Forderungen nicht erfüllen. Einwandfreie, hauptsächlich an Hunden in den ersten Wochen nach der Geburt vorgenommene Thymusexstirpationen ergaben folgendes[3]). Zunächst zeigen sich keine Besonderheiten. Das thymuslose Tier entwickelt sich wie ein solches mit Thymus aus dem gleichen Wurf. Nach 2—4 Wochen ergeben sich in immer mehr zunehmendem Maße Unterschiede. Das thymuslose Tier setzt viel Fett an (vgl. Abb. 54). Es ist sehr gefräßig. Auffallend ist die leichte Ermüdbarkeit der Tiere. Es treten Schwächezustände auf. Die Muskulatur ist schlaff. Allmählich wird der Gang breitspurig und unbeholfen. Das Wachstum ist gehemmt. Das Skelett der thymektomierten Tiere ist in allen Teilen kleiner als bei normalen Individuen des gleichen Alters und der gleichen Rasse (vgl. Abb. 55). Besonders ausgeprägt ist das Zurückbleiben des Längenwachstums bei den langen Röhrenknochen (vgl. Abb. 56). Die Knochen sind brüchig[4]). Es zeigen sich sowohl in der Spongiosa als insbesondere in der Kompakta

---

[1]) Vgl. u. a. *A. P. Dustin:* Archiv. de biol. **30**. 601 (1920). — [2]) *Bestelli:* De thymo observationes anatomico-physiologico-pathologicae. Ticini Regii 1845. — *Friedleben:* Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit. Frankfurt a. M. 1858. — [3]) *Heinrich Klose* und *Heinrich Vogt:* Klinik und Biologie der Thymusdrüse. H. Lauppsche Buchhandlung, Tübingen 1910. — *H. Klose, A. E. Lampé* und *R. Liesegang:* Beitr. z. klin. Chir. **77**. 3 (1912). — *A. E. Lampé:* Fortschritte d. naturwissensch. Forschung. **9**. 197 (1913). Hier finden sich viel Literaturangaben. — *Karl Basch:* Wiener klin. Wsch. **16**. 893 (1903); Jahrbuch f. Kinderheilk. **64**. 289 (1906); Monatsschr. für Kinderheilk. **7**. 541 (1908); Jahrbuch f. Kinderheilk. **68**. 668 (1908); Z. f. exper. Path. u. Ther. **12**. 180 (1913). — *J. Aug. Hammar:* Endocrinology. **5**. 543, 731 (1921). — [4]) Vgl. gegenteilige Befunde bei *K. Hart* und *Nordmann:* Berl. klin. Wsch. 1910. — *A. M. Pappenheimer:* J. of experim. med. **20**. 477 (1914); Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **25**. 249 (1914).

Abb. 54.

3. Lebensmonat. Stadium der Fettsucht. Rechts das thymektomierte Tier, links der Kontrollhund.
Entnommen: *Arno Ed. Laupé,* Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. **9**. 197 (1913).

Abb. 55.

a *b*

Schädel eines normalen *(a)* und eines thymektomierten *(b)* Hundes.
Entnommen: *Arno Ed. Lampé,* Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. **9**. 197 (1913).

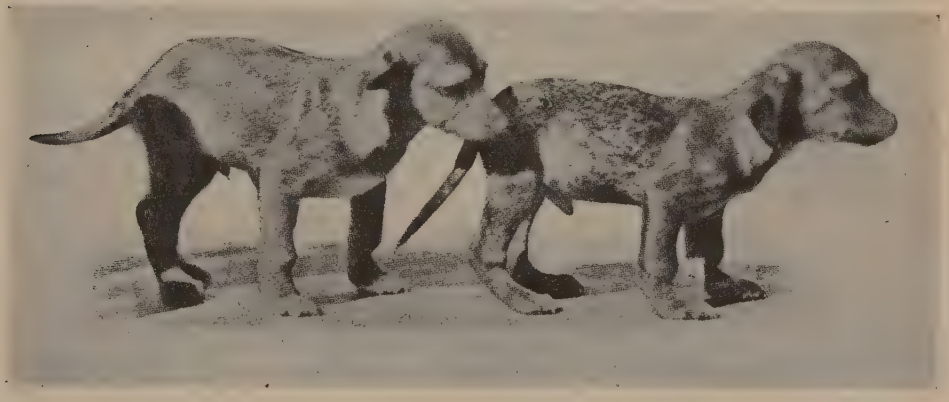
Störungen in der Entwicklung. Die Epiphysenknorpel sind ungleich, oft sehr breit[1]). Die Epiphysenlinie ist erhalten. Der Vorgang der Ossifikation ist stark verzögert. Die chemische Untersuchung der Knochen thymektomierter Hunde ergab einen auffallend niedrigen Gehalt an Kalksalzen. Interessant ist die Beobachtung, daß bei thymektomierten Tieren Knochenbrüche nicht unter Kallusbildung heilen. Die Bruchstellen werden von Bindegewebe überwuchert.

Dem Stadium des „Fettansatzes“ (Stadium adipositatis) folgt dann etwa im 3.—4. Lebensmonat eine rasche Abnahme des Körpergewichtes. Die allgemeine Körperschwäche nimmt zu. Die Bewegungen werden immer ungeschickter und unsicherer. Es tritt Muskelzittern auf. Die Knochen der Extremitäten vermögen die Last des Körpers nicht zu tragen. Sie verbiegen sich (vgl. Abb. 57). Es treten auch Knochenbrüche ein. Monatelang kann das geschilderte Bild bestehen bleiben. Es schließen sich dann noch psychische Erscheinungen an. Die Tiere verblöden. Zuletzt zeigen sich anscheinend Paresen und komaartige Erscheinungen.

Abb. 56.

Oberschenkelknochen eines normalen *(a)* und eines thymektomierten *(b)* Hundes. Entnommen: *Arno Ed. Lampé*, Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. **9**. 197 (1913).

Abb. 57.



7. Lebensmonat. Hochgradige Kachexie. Knochenstörungen. Haarausfall. Idiotie. Entnommen: *Arno Ed. Lampé*, Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. **9**. 197 (1913).

[1]) *H. Matti:* Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **24**. 665 (1912). — *M. Magnini:* Arch. di fisiol. **11**. 333 (1913). — *H. Klose:* Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **25**. 1 (1914). — *G. Pighini:* Riv. sperim. di freniatr. **46**. 1 (1922). — *S. Leites:* Biochem. Zeitschr. **150**. 183 (1924).

Die Thymusexstirpation hat nach den eben geschilderten Beobachtungen schwere Folgeerscheinungen. Würde es gelungen sein, sie durch Implantation von Thymusgewebe zu verhindern oder doch zu beeinflussen, dann ließe sich der Zusammenhang der festgestellten Erscheinungen mit dem Wegfall der Funktionen der Thymusdrüse eindeutig gestalten. Leider liegen jedoch nach dieser Richtung keine erfolgreichen Versuche vor. Es ist versucht worden, durch Verfütterung von Thymussubstanz und durch Einspritzen von aus solcher gewonnenen Auszügen Erfolge zu erzielen. Alle Bemühungen waren vergeblich. Das ist ein Hauptgrund, weshalb wohl vermutet werden kann, daß die Thymus in die Reihe der Inkretionsorgane gehört, jedoch liegt bis jetzt, wenn wir zunächst nur die Ergebnisse der Exstirpationsversuche berücksichtigen, kein einziger eindeutiger Beweis dafür vor, daß sie bestimmte Inkretstoffe hervorbringt.

Abb. 58.

Kaulquappen mit Thymus gefüttert.
Entnommen: *Emil Abderhalden, Pflügers* Archiv. **162**. 113 u. 125 (1915).

Bei Betrachtung der in der Literatur niedergelegten Folgeerscheinungen nach Thymusexstirpation fällt, abgesehen von Mitteilungen, in denen solche in Abrede gestellt werden, auf, daß zunächst während einer 2—4 Wochen dauernden „Latenzzeit“ keine besonderen Erscheinungen feststellbar sind. Es ist wohl möglich, daß jene Thymusstoffe, die im Organismus bestimmte Wirkungen entfalten, z. B. die Verkalkung der Knochengrundsubstanz beeinflussen usw., im Körper z. B. in den aus der Thymus stammenden Lymphozyten verbreitet sind, so daß mit dem Wegfall der Drüse noch für einige Zeit ein Vorrat davon vorhanden ist. Es ist aber auch denkbar, daß der Einfluß auf das Wachstum und den Stoffwechsel nur indirekt von der Thymus bewirkt wird. Vielleicht geht die Wirkung über andere Organe mit Inkretstoffen. In der Latenzzeit bilden sich vielleicht in diesen Störungen aus.

Bei diesem Stande der Forschung hat es keinen Zweck über Theorien der Thymuswirkung zu berichten. Dagegen wollen wir uns nach Beobachtungen umsehen, die auf anderen Wegen, als durch den Exstirpationsversuch gewonnen worden sind, und die eine Stütze dafür abgeben

können, daß der Thymus die Funktion eines Inkretionsorganes zukommt. Es ist beobachtet worden, daß ermüdete Muskeln unter dem Einfluß eines wässerigen oder alkoholischen Auszuges aus Thymusgewebe sich erholen[1]). Der Auszug wurde intravenös zugeführt. Dieser Feststellung wollen wir die leichte Ermüdbarkeit der thymektomierten Tiere gegenüberstellen. Ferner haben Versuche an Kaulquappen ergeben, daß bei Verfütterung von Thymusdrüse die Metamorphose mehr oder weniger vollständig unterdrückt wird, während das Wachstum beschleunigt wird[2]) (Abb. 58, 59). Man kann unter Umständen außerordentlich große, beinlose Kaulquappen mit einem großen Ruderschwanz heranzüchten. Die Herzanlage kann dabei im embryonalen Zustand verbleiben. Es ist eingewandt worden, daß die Metamorphose vielleicht deshalb gestört sei, weil die Stoffe, die sie anregen, fehlen[3]), d. h. die Verabreichung der Thymus würde an sich ohne Einfluß auf die Entwicklung sein. Dagegen ist zu sagen, daß ja hungernde Kaulquappen auch Metamorphose zeigen. Dem Einfluß der Thymusfütterung auf das Wachstum von Kaulquappen wollen wir das gehemmte Wachstum bei den thymektomierten Tieren gegenüberstellen. Wird Kaulquappen die Thymusdrüse exstirpiert, dann zeigen sich keine besonderen Folgeerscheinungen[4]).

Abb. 59.

a = Kaulquappe mit Thymus gefüttert. *b* = gleichaltriges Kontrolltier von dem gleichen Laich.
Entnommen: *Emil Abderhalden, Pflügers* Archiv. **162**. 113 u. 125 (1915).

Es ist versucht worden, durch Einpflanzung von Thymusgewebe eine „Hyperthymisation" zu bewirken. So wurde z. B. drei Wochen alten Ratten Thymus eingepflanzt[5]). Diese Tiere entwickelten sich zu besonders kräftigen, lebhaften Tieren mit stärkerem Fettansatz als bei ihren Geschwistern, die

---

[1]) *H. Müller:* Z. f. Biol. **67**. 489 (1917). — *E. del Campo:* Ebenda. **68**. 285 (1918). — *Karl Thurner: Pflügers* Arch. **202**. 444 (1924). — [2]) *J. F. Gudernatsch:* Physiol. Zbl. **26**. 323 (1911); Arch. f. Entwicklungsmech. **35**. 457 (1912); Americ. J. of Anat. **15**. Nr. 3 (1913); **15**. 431 (1914). — *B. Romeis:* Arch. f. Entwicklungsmech. **40**. 571 (1914). — *Emil Abderhalden: Pflügers* Arch. **162**. 99 (1915). — *A. P. Dustin:* A. de biol. **30**. 601 (1920). — *H. Knipping:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **141**. 224 (1922). — [3]) Vgl. *E. Uhlenhuth:* J. of experim. zool. **25**. 135 (1918); J. of general. physiol. **1**. 305 (1919). — [4]) *Leo Adler:* Arch. f. Entwicklgsmech. **40**. 1 (1914). — *B. M. Allen:* J. of experim. zool. **30**. 189 (1920). — *M. M. Hoskins:* Endocrinology. **5**. 763 (1921). — [5]) *R. Demel:* Mitt. aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. **34**. 437 (1922).

ohne Implantation geblieben waren. Es wurde auch das Längenwachstum der Knochen angeregt. Besonders wirksam waren Thymusdrüsen von möglichst jungen Tieren. Bestätigen sich diese Ergebnisse, dann wäre ein weiterer Baustein zum Problem einer Inkretion der Thymus geliefert.

Es sei noch angeführt, daß bei Kindern wiederholt die Thymusdrüse entfernt worden ist. Dabei wurde ein Zurückbleiben des Wachstums festgestellt[1]). Der folgende Fall ist in Hinsicht auf die oben erwähnte Feststellung der starken Beeinflussung der Knochenentwicklung beim Fehlen der Thymus sehr interessant[2]). Bei einem 33 Tage alten Säugling wurde bei der Sektion eine vollständig atrophische Thymus festgestellt. Den Knochen, die nach verschiedener Richtung verändert waren, fehlte die Kompakta vollkommen! Sie waren sehr brüchig[3]).

Obwohl die Thymus in der Pathologie des Menschen bei verschiedenen Zuständen und vor allem beim Status thymico-lymphaticus[4]) eine große Rolle spielt und auch Beziehungen zum Morbus Basedowii und zu Funktionsstörungen anderer Inkretionsorgane vermutet und daraus Schlüsse auf Thymusfunktionen gezogen worden sind, ist von dieser Seite der Forschung bisher kein eindeutiger Hinweis auf bestimmte Funktionen der Thymus im Organismus zu entnehmen. Wenn wir noch hinzufügen, daß von allen angenommenen Wechselbeziehungen zwischen Thymus und anderen Inkretionsorganen nur diejenige zu den Geschlechtsdrüsen einigermaßen gut begründet ist (beobachtete Thymusvergrößerung nach Kastration und längeres Erhaltenbleiben der großen Drüse und umgekehrt Gewichtszunahme der Geschlechtsdrüsen nach Thymektomie und endlich das Zurückgehen der Thymus zur Zeit der Pubertät)[5]), und wir noch erwähnen, daß vermutet wird, daß die Milz für die Thymus einspringen kann[6]), dann haben wir im Wesentlichen das hervorgehoben, was bis jetzt über die Funktionen der Thymus bekannt ist. Nur eines möchten wir noch betonen: es finden sich bei manchen Tieren in der Thymus Epithelkörperchen eingelagert. Ihre Entfernung mit der Thymus kann zu Folgeerscheinungen, wie z. B. Tetanie führen. Diese Feststellung zeigt wiederum, wie gründlich jedes aus dem Körper entfernte Organ histologisch geprüft werden muß, damit man sicher ist, nur Folgeerscheinungen des Ausfalls des Organes vor sich zu haben, dessen Funktionen man zu ergründen wünscht. Ferner muß bei der Thymus ganz besonders sorgfältig nach erfolgter Exstirpation und Abschluß der Beobachtungen nachgeforscht werden, ob nicht Reste der Drüse zurückgeblieben sind. Die Thymus zeigt ein großes Regenerationsvermögen!

Überblicken wir alles, was wir über die Funktionen der Thymus wissen, dann läßt sich folgendes aussagen. Sie liefert Lymphozyten und beteiligt sich so an der Blutbildung. In dieser Funktion ist die Thymus ersetzbar. Andere Organe des lymphatischen Systems — vielleicht be-

---

[1]) *E. Bircher:* Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie. 8. 208 (1920). — [2]) *G. Frontali:* Riv. di clin. pediatr. 18. 257 (1920). — [3]) Vgl. auch *Arno Ed. Lampé:* Fortschritte d. naturwissensch. Forschung. 9. 254. (1913). — [4]) Vgl. hierzu *H. Schridde:* Münch. med. Wschr. 71. Nr. 48. 1674 (1924). — [5]) *A. Calzolari:* A. ital. de biol. 1. 71 (1898). — *A. Goodall:* J. of physiol. 32. 191 (904). — *H. U. Soli:* Arch. ital. de biol. 47. 115 (1907). — *O. Gellin:* Z. f. experim. Path. u. Ther. 8. 1 (1910). — *H. W. Knipping* und *W. Rieder:* Z. f. die ges. experim. Med. 39. 378 (1924). — [6]) *K. Klose* und *H. Vogt:* Klinik u. Biologie der Thymusdrüse. H. Lauppsche Buchhandl. Tübingen 1910.

sonders stark die Milz[1]) — springen ein. Die Thymus hat Einfluß auf den Stoffwechsel und das Wachstum. Auch hier entsteht die Frage, ob das letztere über den in bestimmten Bahnen gehaltenen Stoffwechsel (vgl. hierzu S. 168) hinweg beeinflußt wird oder aber, ob besondere „Wachstumsstoffe" vorhanden sind. Wir neigen der ersteren Ansicht zu. Besonders stark beeinflußt erscheint die Knochenbildung. Ferner sind Anhaltspunkte dafür da, daß Thymusstoffe auf das neuromuskuläre System einwirken. Endlich sind Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen vorhanden.

Das bisherige Mißlingen eines Ersatzes verloren gegangener Thymusfunktionen durch Implantation des Organes und durch aus der Drüse gewonnene Stoffe bedeutet eine sehr empfindliche Lücke in der ganzen Forschung. Sie wirkt sich sehr stark bei der Deutung der Folgeerscheinungen der Thymektomie aus und läßt verstehen, weshalb die Thymus nicht allgemein als Inkretionsorgan anerkannt ist.

[1]) Im Status thymico-lymphaticus sind auffallend große Milze beobachtet worden. [Vgl. *H. Schridde:* Münchn. med. Wschr. **71**. Nr. 48. 1675 (1924)].

Vorlesung 12.

Hypophyse.

Bei der Besprechung der Funktionen der Schilddrüse sahen wir uns auch nach Wechselbeziehungen dieses Inkretionsorganes zu anderen Organen um und stießen dabei auf die Beobachtung, daß nach ihrer Entfernung die Hypophyse häufig vergrößert gefunden worden ist. Diese Feststellung[1]) war es hauptsächlich, die die schon seit längerer Zeit geäußerte Vermutung, die Hypophyse habe im Organismus bedeutsame Aufgaben zu erfüllen, in bestimmte Bahnen lenkte[2]). Der Befund, daß in ihr, wie in der Schilddrüse, Jod vorkommt, war geeignet, die Annahme von engen Beziehungen zwischen den beiden Organen zu stützen[3]). Einen neuen Impuls erhielt die Erforschung ihrer Funktionen durch Aufsehen erregende Mitteilungen, wonach sie in Beziehung zu einer der seltsamsten Erscheinungen stehen sollte, die wir in der Pathologie des Menschen kennen, nämlich zur sogenannten Akromegalie[4]). Bei erwachsenen Individuen beginnen die Hände und Füße sich zu vergrößern. Kinn, Nase und auch andere Teile des Gesichtes, ferner Zunge und Kehlkopf zeigen Bindegewebswucherungen. Die Epidermis wird verdickt. Das Gesicht verliert seine charakteristischen Züge. Zu diesen äußeren Erscheinungen gesellen sich noch solche der Psyche. Das Geistesleben verläuft träge. Besonders auffallend ist die ausgesprochene Beeinflussung der Sexualfunktionen. Die Potenz geht verloren. Die Menstruationen hören auf. Vielfach ist auch Zuckerausscheidung im Harn festgestellt worden. Wir kommen auf diesen eigenartigen Zustand noch zurück. Da man mit ihm verknüpft eine Vergrößerung der Hypophyse fand, die man häufig schon während des Lebens im Röntgenbild an einer mehr oder weniger tiefen Ausbuchtung der Sella turcica erkennen kann, so brachte man die eigentümliche Erscheinung des Wachstumstriebes bei erwachsenen Personen in Beziehung zu diesem Organ. Später sind dann noch eine ganze Reihe von Störungen bekannt geworden,

---

[1]) *Rogowitsch: Zieglers* Beitr. zur path. Anat. **4**. 453 (1888). — [2]) *Stieda: Zieglers* Beitr. zur path. Anat. **7**. 540 (1890). — *Hofmeister:* Fortschritte der Medizin. Nr. 4 (1892). — *E. Gley:* Arch. de physiol. norm. et path. Okt. (1892). — *P. T. Herring:* Brit. med. J. 1908. — *S. Simpson* und *Andrew Hunter:* Quart. J. of experim. physiol. **4**. 257 (1911). — *W. Berblinger:* Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. **33**. 92 (1921). — [3]) *J. Schnitzler* und *K. Ewald:* Wiener klin. Wochenschr. 1896. — *H. Gideon Wells:* J. of biol. chem. **7**. 259 (1910). — Vgl. dazu auch *W. Denis:* Ebenda. **9**. 363 (1911). — [4]) *Pierre Marie:* Rév. méd. 298 (1886). — *P. Marie* und *G. Marinesco:* Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. (1891). — *O. Minkowski:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 21 (1887).

die mit mehr oder weniger guten Gründen mit Funktionsstörungen der Hypophyse in Zusammenhang gebracht worden sind. Es sei gleich vorweg genommen, daß das, was über die Bedeutung der Hypophyse für den Organismus bekannt ist, sich in vieler Beziehung mehr auf Beobachtungen an erkrankten Menschen als auf Tierversuche gründet. Eine große Bedeutung hat ferner die Feststellung bestimmter Wirkungen von aus der Hypophyse oder bestimmten Teilen des Organes gewonnenen Auszügen und isolierten Produkten auf bestimmte Gewebe und den Stoffwechsel erlangt.

Betrachten wir nunmehr kurz den Bau dieses kleinen und doch so wichtigen Organes. Die Hypophyse (Hirnanhang, Hypophysis cerebri, Glandula pituitaria) ist ein zusammengesetztes Organ[1]). An seinem Aufbau sind zwei nach Bau und Abstammung ganz verschiedene Gewebe beteiligt. Der eine — vordere — Teil hat das Aussehen einer Drüse und leitet sich entwicklungsgeschichtlich von dem Epithel der Mundbucht her. Der andere — hintere — Teil ist kleiner und bildet die Fortsetzung des Infundibulums des Zwischenhirns. Die Hypophyse, ein Organ von etwa 60 *cg* Gewicht[2]) beim erwachsenen Menschen, füllt die Sella turcica mehr oder weniger aus. Sie liegt im vorderen Winkel des Chiasma opticorum. Sie grenzt seitlich beiderseits an die Wand des Sinus cavernosus. Von größtem Interesse ist die Beobachtung, daß die Hypophyse in der Schwangerschaft sich vergrößert[3]). Nach ihrer Beendigung nimmt das Gewicht der Hypophyse wieder ab, um bei jeder neuen Schwangerschaft wieder anzusteigen, und zwar wird jedesmal das bei der früheren Gravidität erreichte Gewicht übertroffen. Die Blutgefäße der Hypophyse entstammen Arterienästen des Circulus arteriosus Willisii. Kleine Venen führen das abfließende Blut dem das Infundibulum ringförmig umgebenden Sinus circularis Ridleyi zu.

Der Vorderlappen der Hypophyse besteht aus soliden Follikeln und Zellsträngen. Sie bilden ein anastomosierendes Netz. Sie sind von Blut- und Lymphgefäße führendem Bindegewebe eingefaßt. Die Follikel und Zellstränge weisen zwei Zellarten auf. Einmal größere Zellen mit kleinem Kern und kleinere mit meist großem Kern. Die ersteren nehmen leicht Farbstoff an (chromophile Zellen), während die letzteren sich schwer färben (chromophobe Zellen, auch Hauptzellen genannt). Bei den ersteren sind mehrere Zellarten je nach ihrer Färbbarkeit mit sauren, basischen usw. Farbstoffen unterschieden worden. Solange sie nicht mit bestimmten Funktionen der Hypophyse in Zusammenhang gebracht werden können, interessieren uns zur Zeit die einzelnen Zellarten, die vielleicht auch nur verschiedene Zustände der Tätigkeit darstellen[4]), nicht. Die Hauptzellen haben dadurch besonderes Interesse erweckt, als an ihnen bei der Schwangerschaft Veränderungen festgestellt werden konnten, die in Zusammenhang mit der schon erwähnten Vergrößerung der Hypophyse

---

[1]) Vgl. u. a. *E. A. Schäfer:* Proceed. of the royal society of med. **6**. 1 (1913). — [2]) Vgl. hierzu *A. T. Rasmussen* u. *R. Herrick:* Proceed. of the soc. of exp. biol. a. med. **19**. 416 (1922). — [3]) *Comte: Zieglers* Beitr. zur pathol. Anat. **23** (1898). — *J. Erdheim* u. *Stumme:* Berliner kl n. Wochenschr. 25. Mai 1908; *Zieglers* Beitr. zur pathol. Anat. **46** (1909). — *M. Pérez:* Semana méd. **28**. 540 (1921). — *J. Watrin:* Rév. méd de l'est. **50**. 250 (1922). — [4]) Vgl. *F. W. Stewart:* C. r. de la soc. de biol. **84**. 49 (1921). — *P. Bailey:* J. of med. research. **42**. 349 (1921). — *R. Collin:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 549 (1922).

stehen. Ihre Anzahl nimmt zu. Nach Beendigung der Gravidität sinkt sie wieder. Es bleiben jedoch mehr Hauptzellen übrig, als in der Hypophyse vor dieser vorhanden waren.

In allen Zellen des Vorderlappens der Hypophyse finden sich Fetttröpfchen[1]). Sie werden in Zusammenhang mit der Inkretbildung gebracht. Im gleichen Sinne werden in den Zellen vorhandene Granula[2]) aufgefaßt. Namentlich in den hinteren Teilen des Vorderlappens ist innerhalb der Zellstränge und Follikel ein dem Kolloid der Schilddrüse ähnliches Produkt festgestellt worden.

An den Vorderlappen grenzt eine Gewebsschicht, genannt Mittellappen, Pars intermedia, die beim Menschen in der Hauptsache aus von flachem Epithel ausgekleideten, mit Kolloid erfüllten Hohlräumen besteht.

Vorderlappen und Mittellappen gehören entwicklungsgeschichtlich zusammen. Eine besondere Stellung nimmt der Hinterlappen, die Pars nervosa, ein. Er besteht aus einem bindegewebigen Stroma, in das Neurogliafasern eingelagert sind. Nervenzellen fehlen. Von besonderer Bedeutung ist ohne Zweifel ein reiches Nervenfasernetz, das von der Hirnbasis zum Vorderlappen der Hypophyse hinzieht. Der Hinterlappen ist mit dem Gehirn und insbesondere mit dem Zwischenhirn (Hypothalamus)[3]), durch das Infundibulum verbunden. Dieses besteht aus kernarmen Gliafasern und enthält im oberen Teil einen mit Ependymzellen ausgekleideten Kanal (Recessus infundibuli) als Fortsetzung des dritten Hirnventrikels. Es ist von grundlegender Bedeutung für die ganze Auffassung der Funktionen der Hypophyse, daß einwandfrei festgestellt werden konnte[4]), daß vom Hinterlappen aus wirksame Stoffe durch Vermittlung des Infundibulums[5]) der Zerebrospinalflüssigkeit zugeführt werden. Nach Entfernung der Hypophyse bzw. nach Durchtrennung des Infundibulums ließen sich in dieser die für den Hinterlappen dieses Organes charakteristischen Stoffe nicht mehr nachweisen[6]). Fraglich bleibt, ob jene kolloiden Produkte, die man in Lymphbahnen angetroffen und bis in den Hypophysenstiel verfolgen konnte, wirklich das Inkretmaterial der Hypophyse bzw. dasjenige des Hinterlappens darstellen.

Im Anschluß an die S. 219 erwähnten Veränderungen der Hypophyse während der Schwangerschaft sei noch angeführt, daß bei den meisten Tieren[7]) und auch beim Menschen[8]) nach Ausschaltung der Geschlechtsdrüsen eine Vergrößerung des Hirnanhanges gefunden worden ist.

---

[1]) *J. Erdheim: Zieglers* Beitrag zur pathologischen Anatomie. **33**. 158 (1903). — [2]) *Benda:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 373 (1900). — Vgl. auch *R. Collin:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 1206 (1922); **88**. 92 (1923). — [3]) Vgl. über seine Anatomie u. a. *R. Greving:* Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch. **24**. 348 (1923). — [4]) *T. P. Herring:* Quart. J. of experim. physiol. **1**. 28 (1908). — *S. J. Crowe, H. Cushing* und *J. Homans:* Bull. John Hopkins hosp. **21**. 127 (1910). — *H. Cushing* und *J. Goetsch:* Americ. J. of physiol. **27**. 60 (1910/11). — *W. E. Dixon:* Journ. of physiol. **57**. 129 (1923). — [5]) *W. J. Atwell* und *C. J. Marinus:* Americ. Journ. of physiol. **46**. 76 (1918). — [6]) *Paul Trendelenburg:* Klin. Wochenschr. **3**. 777 (1924). — [7]) *Fichera:* Arch. ital. de biol. **43**. 405 (1905). — *A. Cimoroni:* Ebenda. **48**. Heft 13 (1908). — *W. Kolde:* A. f. Gynäk. **98**. H. 3 (1912). Vgl. gegenteilige Befunde bei *A. Marrassini* und *L. Luziani:* Rivista di fisica, matem. e scienze natur. **12**. Nr. 139, 140, 141 Pisa (1911). — [8]) *J. Tandler* und *S. Groß:* Wiener klin. Wochenschr. 1907; Arch. f. Entwicklungsmechanik. **31**. 289 (1910). — *R. Rößle:* Münchener med. Wochenschr. 1907.

Überblicken wir nunmehr die Ergebnisse der morphologischen Forschung, dann ergeben sich Anhaltspunkte für die Annahme, daß die Hypophyse ein Inkretionsorgan darstellt, d. h. Stoffe bereitet, die abgegeben und an anderen Stellen bestimmte Wirkungen entfalten. Unter Zuhilfenahme biologischer Methoden konnte festgestellt werden, daß der Hypophysenstiel ein Abflußweg für Hypophyseninkret darstellt. Daneben können auch noch andere Bahnen benützt werden. Es ist von größtem Interesse, daß feststeht, daß Hypophysensubstanzen dem Liquor cerebrospinalis übergeben werden. Das Studium morphologischer Veränderungen der Hypophyse nach Ausschaltung der Funktionen anderer Organe führt zu der Möglichkeit von Beziehungen zwischen ihr und der Schilddrüse und den Geschlechtsdrüsen. Von besonderem Werte ist die Feststellung charakteristischer Veränderungen in der Hypophyse während und nach der Schwangerschaft.

Ein klares Bild von der Bedeutung der Hypophyse für den Organismus läßt sich aus den bisher mitgeteilten Feststellungen nicht ableiten. Man ist deshalb zum Tierversuch übergegangen und hat den Versuch unternommen, die Hypophyse zu entfernen. Die Operation bereitet mancherlei Schwierigkeiten. Das Organ liegt sehr versteckt, und ringsum liegen Gewebe von größter Bedeutung, die leicht in Mitleidenschaft gezogen werden können. Es sei insbesondere an die Nachbarschaft der Regio subthalamica erinnert. Die Exstirpation der Hypophyse ist in der Hauptsache beim Hunde vorgenommen worden. Die Ergebnisse der von verschiedenen Forschern durchgeführten Versuche sind nicht einheitlich. Die Abweichungen dürften einesteils dadurch bedingt sein, daß die Hypophyse mehr oder weniger vollständig entfernt war. Andererseits sind vielleicht manche der beobachteten Erscheinungen durch Verletzungen von in der Nähe liegenden Gehirnteilen bedingt. Es ist ein recht schwieriges Unterfangen, die Funktionen der Hypophyse abzugrenzen. Neben dem Versuch, sie vollständig zu entfernen, sind auch Teilexstirpationen vorgenommen worden. Es interessiert z. B. die Frage, welche Folgen die Wegnahme des Vorderlappens hat.

Wir beginnen mit der Schilderung der Erscheinungen nach Wegnahme der Hypophyse bei jungen Tieren. Es steht hier der Angabe, daß Warmblüter (Hund, Katze, Kaninchen) im Gegensatz zu Kaltblütern[1]) (Frosch) die vollständige Exstirpation der Hypophyse nur wenige Tage überleben[2]) und jener, daß sie ohne tiefgreifende Störung ertragen werden kann, die Schilderung von ganz charakteristischen Folgeerscheinungen gegenüber. Wir wollen es dahingestellt sein lassen, ob dann, wenn Tiere die eingreifende Operation wochen- und monatelang überleben, der Schluß berechtigt ist, daß Teile der Hypophyse der Exstirpation entgangen sind. Wir wollen nur daran erinnern, daß es eine Zeit gab, in der es als sicher feststehend galt, daß die Entfernung der Epithelkörperchen rasch zum Tode führe, bis man erkannte, daß durch die Art der Ernährung

---

[1]) Vgl. hierzu u. a. *L. Giusti* u. *B. A. Houssay:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 739 (1923). — *F. H. Winton* u. *L. T. Hogben:* Quart. J. of experim. physiol. **13**. 309 (1923). — Interessante Beobachtungen liegen bei Fröschen und Kröten über die Beeinflussung der Melanophoren durch die Hypophyse vor. Substanzen aus ihr bewirken Ausbreitung der Pigmentzellen, während Adrenalin sie verkleinert. Vgl. *L. T. Hogben* u. *F. R. Winter:* Proceed. of the royal soc. B. **93**. 318 (1922); **94**. 151 (1922); **95**. 15, 31 (1923). — [2]) Vgl. *M. Hashimoto:* A. f. exper. Path. u. Pharm. **101**. 218 (1924).

(vgl. S. 199) bewirkt werden kann, daß ihr Verlust durch lange Zeit hindurch — allerdings unter bedeutsamen Veränderungen — ertragen werden kann. Erwähnen wollen wir noch, daß manche Forscher der Ansicht sind, daß der Verlust des Vorderlappens der Hypophyse allein schon in kurzer Zeit zum Tode führe.

Wir wollen uns bei der folgenden[1]) Schilderung der Folgeerscheinungen der Entfernung der Hypophyse bei jungen Tieren an das am besten beobachtete Tier halten, nämlich den Hund. Es wurden Tiere des gleichen Wurfes zum Teil ohne Eingriff gelassen, während bei Geschwistern die Hypophyse entfernt wurde. Die Verluste bei dieser Operation sind groß. Ein Teil der Tiere stirbt sehr bald darnach. Die am Leben bleibenden blieben im Wachstum hinter ihren normalen Geschwistern zurück. Vergleiche dazu die Abb. 60 u. 61. Die der Hypophyse beraubten Tiere verhalten sich im Gegensatz zu ihren lebhaft spielenden Altersgenossen sehr still. Sie beteiligen sich nicht am Spiel, vielmehr sitzen sie zumeist ruhig da. Sie zeigen kein Interesse für ihre Umgebung. Sie bellen nicht. Je älter die Tiere werden, umsomehr fällt der Unterschied mit gleichaltrigen Tieren auf. Bald haben diese sie um mehr als das Doppelte an Körpergröße übertroffen. Die Apathie der Tiere zeigt immer mehr Züge von Idiotie. In den meisten Fällen tritt ein sehr starker Fettansatz auf.

Abb. 60.

a *b*

a = hypophysenloses Tier. *b* = normales Tier.
Entnommen: *B. Aschner, Pflügers* Archiv. **146**. 1 (1912).

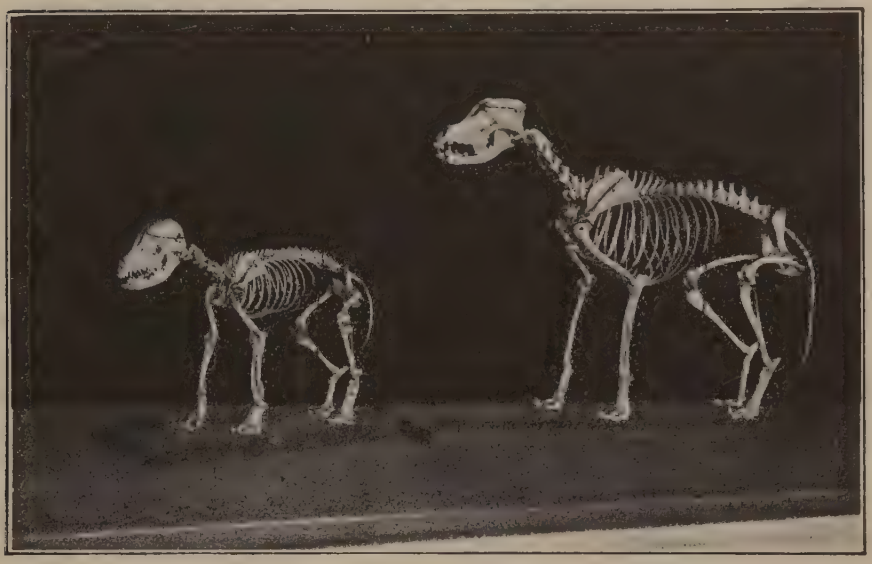
Die genauere Betrachtung der Folgeerscheinungen nach Hypophysektomie bei wachsenden Tieren ergibt, daß die Tiere auf einer jugendlichen Stufe der Entwicklung stehen bleiben. Sie behalten ihr weiches, krauses Wollhaar. Die Krallen bleiben in der Entwicklung

---

[1]) Vgl. hierzu *V. Horsley:* Lancet. **1**. 5 (1886); Brit. med. Journ. **1**. 323 (1905); **2**. 411 (1906) — *Vassale* u. *Sacchi:* Riv. sperim. di fren. **20**. (1894). — *A. Biedl:* Wiener klin. Wochenschrift. 195 (1897). — *N. Paulesco:* J. de physiol. de l'homme et des animaux. **9**. 441 (1907). — *H. Cushing* u. *L. L. Reford:* John Hopkins hosp. bull. **20**. 105 (1909). — *S. J. Crowe, H. Cushing* u. *J. Homans:* Quart. J. of exp. physiol. **2**. 389 (1910). — *B. Aschner: Pflügers* Arch. **146**. 1 (1912). — *G. Ascoli* u. *T. Legmani:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 10 (1912). — *B. A. Houssay* u. *E. Hug:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 1215 (1921). — *C. G. Brown:* Proceed. of the soc. of exp. biol. and med. **20**. 275 (1923). — *N. M. Dott:* Quart. J. of experim. physiol. **13**. 241 (1923).

zurück. Das Milchgebiß wird nicht ausgewechselt. Vereinzelt wachsen neben den Milchzähnen solche der zweiten Bezahnung hervor. Das Skelett behält seine jugendlichen Proportionen bei. Die Epiphysenfugen bleiben offen. Vor allem zeigt sich das Stehenbleiben der Skelettentwicklung auch am Schädel. Die Schnauze bleibt kurz. Besonders auffallend ist das Ausbleiben der Fortentwicklung der Genitalorgane. Die Hoden bleiben klein. Die Spermatogenese ist entweder ganz aufgehoben oder doch stark gehemmt. Vas deferens, Prostata und Penis behalten infantilen Charakter. In den Ovarien zeigen sich auch Unterschiede gegenüber dem entsprechenden Organ normaler Tiere. Die Entwicklung der

Abb. 61.



a *b*

a = hypophysenloses Tier, *b* = normales Tier.

Entnommen: *B. Aschner, Pflügers* Archiv. **146**. 1 (1912).

Ureier ist verzögert. Es bleibt die Anzahl der Follikel erheblich hinter der Norm zurück. Es kann zur Brunst kommen, doch ist diese nicht sehr ausgesprochen.

Wird die Hypophyse bei erwachsenen Tieren fortgenommen, dann sind die Folgeerscheinungen viel weniger deutlich. Es zeigte sich zuweilen Neigung zu Fettansatz, insbesondere im Unterhautzellgewebe. Ferner wurde mehrfach eine leichte Apathie festgestellt. Charakteristisch ist die Beeinflussung der Keimdrüsen. Die Spermatogenese ist stark gehemmt. Sie kann vollkommen zum Stillstand kommen. Weniger ausgesprochen sind die Erscheinungen in den Ovarien, doch sind Störungen in der Follikelbildung nachgewiesen.

Von weiteren Beobachtungen an Tieren nach Entfernung der Hypophyse seien erwähnt: Polyurie (zumeist vorübergehend). Glukosurie[1]), herabgesetzte Körpertemperatur und Störung der Wärmeregulation[2]), verringerter Grundumsatz[3]). Der Gaswechsel ist erniedrigt[4]). Vor allem wichtig ist, daß Nahrungs- und insbesondere Eiweißzufuhr nicht die sonst nachweisbare Steigerung des Stoffwechsels bedingten. Sie kann eintreten, sie ist jedoch auf alle Fälle nicht so erheblich, wie bei normalen Tieren.

Es sei ferner hervorgehoben, daß die geschilderten Erscheinungen auch auftreten, wenn nur der Vorderlappen[5]) bzw. der größte Teil davon entfernt wird, und die Pars intermedia und der Hinterlappen belassen werden.

Suchen wir uns nun aus den Ergebnissen der Exstirpationsversuche ein Bild von der Bedeutung der Hypophyse für den Organismus zu machen! Fehlen größere Anteile des Vorderlappens, dann ergeben sich Störungen des gesamten Stoffwechsels. Er ist herabgesetzt. Besonders wichtig ist die große Neigung zu Fettansatz. Ferner sind die Funktionen der Geschlechtsdrüsen gehemmt bis aufgehoben, wenigstens, was die Spermatogenese anbetrifft. Endlich ist das Wachstum sehr stark gestört. Auch hier ergibt sich die Frage, ob sich nicht alle beobachteten Folgeerscheinungen auf eine gemeinsame Grundlage zurückführen lassen. Beherrscht die Hemmung des Stoffwechsels das ganze Bild, und sind das unterbrochene Wachstum und die Beeinflussung der Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen von dieser abhängig? Wir gelangen ganz von selbst zu einem Vergleich mit der Schilddrüse, ja man könnte zu der Vermutung kommen, daß die gesamten Störungen von dieser ausgehen, indem sie in ihren Funktionen versagt, weil wichtige Impulse von seiten der Hypophyse fehlen. Ein Vergleich der bei der Athyreosis vorhandenen Stoffwechselstörung mit der bei Wegnahme des Vorderlappens der Hypophyse auftretenden, führt zu manchen gemeinsamen Zügen. Es ist wohl möglich, daß die erwähnten Beziehungen bestehen, d. h. eine Zusammenarbeit beider Organe stattfindet. Dagegen ist die Störung des Wachstums ganz anderer Art. Bei der Athyreosis finden sich tiefgreifende Veränderungen in der Knochenbildung. Das ist beim Wegfall der Hypophysenfunktion nicht der Fall. Bei ihm bleibt die Entwicklung auf einem jugendlichen Stadium stehen. Ganz besonders charakteristisch erscheinen die Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen, über die hinaus dann ohne Zweifel sekundär die Entwicklung der übrigen Geschlechtsorgane und diejenige der Geschlechtsmerkmale tiefgehend beeinflußt werden.

Während die eben erwähnten Beziehungen der Hypophyse und insbesondere des Vorderlappens zu den geschilderten Vorgängen wohl

---

[1]) *E. Goetsch, H. Cushing* u. *C. Jacobson:* Bull. John Hopkins hosp. **22**. Nr. 243 (1911). — [2]) Vgl. *M. Hashimoto:* Arch. f. exp. Path. u. Phar. **101**. 218 (1924). — [3]) Vgl. hierzu u. a. *R. Plaut:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **139**. 285 (1922); **142**. 266 (1923). — [4]) *B. Aschner* u. *O. Porges:* Biochem. Z. **39**. 200 (1912). — *F. G. Benedict* u. *J. Homans:* J. of med. research. **25**. 409 (1912). — [5]) *H. Cushing:* Americ. J. of med. science. 473 (1910). — *A. Biedl:* Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien. 3. Aufl. 2. Bd. S. 116 ff. (1916). — *N. M. Dott:* Quart. J. of experim. physiol. **13**. 241 (1923).

jetzt unumstritten sind, liegen die Verhältnisse noch recht unklar in bezug auf eine Reihe weiterer Erscheinungen. Es ist versucht worden, der Pars intermedia und der mit ihr innig zusammenhängenden Pars posterior eine Sonderfunktion zuzuerteilen. Es ist vermutet worden, daß diesen Anteilen und vielleicht auch nur der Pars intermedia die Funktion einer den Stoffwechsel regulierenden Drüse zukomme. Ferner sind Beziehungen zu der Niere angenommen worden. Manche Forscher sind auch geneigt, die geschilderten Beziehungen der Hypophyse zu den Geschlechtsdrüsen dem Mittelstück zuzuerkennen. Wir haben schon erwähnt, daß nach Operationen an der Hypophyse zwar nicht regelmäßig, jedoch öfters vermehrte Harnabgabe, Polyurie, beobachtet worden ist. Diese Feststellung erweckte in vieler Hinsicht größtes Interesse. Einmal war es an und für sich überraschend, daß die Tätigkeit der Niere durch Eingriffe in die Hypophyse beeinflußt werden kann. Dann kam hinzu, daß eine eigenartige Erkrankung beim Menschen bekannt ist, die den Namen Diabetes insipidus erhalten hat. Unter ihren Symptomen interessiert uns hier nur die Polyurie, in deren Gefolge sich dann vermehrte Wasseraufnahme einstellt. Der Wasserverlust bedingt vermehrten Trieb solches zuzuführen. Mit einem Schlage schien die Ursache dieser Störung im Wasserhaushalt entdeckt zu sein: eine Veränderung in der Pars intermedia der Hypophyse! Neuere Untersuchungen[1]) lassen es zweifelhaft erscheinen, ob ein solcher Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und dem Mittelstück der Hypophyse vorhanden ist. Es konnte gezeigt werden, daß Verletzungen der Regio hypothalami und insbesondere Eingriffe in das Tuber cinereum auch zur Polyurie führen. Nun war es naheliegend, jene Fälle von Polyurie, die im Anschluß an Operationen an der Hypophyse aufgetreten waren, auf Verletzungen in der benachbarten Zwischenhirnregion zurückzuführen. Von größter Bedeutung ist, daß die Polyurie auch dann auftritt, wenn die Niere von jeder Nervenverbindung ausgeschaltet ist[2]). Es wird angenommen, daß Zellen des Hypothalamus und vielleicht insbesondere des Tuber cinereum einen Inkretstoff abgeben, der in die Harnausscheidung eingreift. Wir wollen hier der Frage nicht näher treten, ob Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes — z. B. in Gestalt einer Störung in der Wechselbeziehung zwischen kolloiden Teilchen und Wasser (Quellung) — primär die vermehrte Harnabgabe bedingen oder aber, ob diejenigen Zellen der Niere, die den Harn bilden, direkt beeinflußt sind. Uns interessiert hier die Möglichkeit, daß ein weiteres Inkretionsgewebe erkannt ist, denn es spricht vieles dafür, daß die erwähnten durch das Infundibulum mit der Hypophyse zusammenhängenden Teile Inkretstoffe abgeben. Dem Hypophysenstiel kommt in der Wechselbeziehung zwischen Hypophyse und

---

[1]) Vgl. u. a. *B. A. Houssay, J. S. Galan* u. *J. Negrete:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 1248 (1920). — *B. A. Houssay, J. E. Carulla* u. *L. Romana:* Ebenda. **83**. 1250 (1920). — *J. Camus* u. *G. Roussy:* Endocrinol. **4**. 507 (1920). — *P. Bailey* und *F. Bremer:* Arch. of internal. med. **28**. 773 (1921). — *G. Marnón:* Endocrinol. **5**. 159 (1921). — *J. Camus, G. Roussy* u. *A. Le Grand:* C. r. de la soc. de biol. **86**. 1070 (1922). — *E. B. Tonne:* Proceed. of the soc. f. experim. biol. and med. **19**. 306 (1922). — *Erich Meyer* u. *R. Meyer-Bisch:* Klin. Wochenschrift. **3**. 1796 (1924). — *M. Staemmler:* Ebenda. 1799 (1924). — [2]) *J. Camus* u. *J. J. Gournay:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 694 (1923). — *A. B. Houssay* u. *H. Rubio:* Ebenda. **88**. 358 (1923).

Hirnanteilen — über die Zerebrospinalflüssigkeit — sicher noch eine andere Bedeutung zu, indem Nervenbahnen in ihm verlaufen, die wahrscheinlich eine ganze Reihe von Zentren verknüpfen und die Hypophyse in direkte Beziehung zu Sympathikuszentren im Zwischenhirn und darüber hinaus zu jenen der Medulla oblongata bringen. Ob nun z. B. die Pars intermedia durch Inkretstoffe Zentren der Regio hypothalami beeinflußt, und nun nach Durchschneidung des Hypophysenstiels diese aus Mangel an Zufuhr dieser Produkte versagen, und es dadurch zur Polyurie kommt, oder ob eine unabhängige Funktion der genannten Gegend besteht, läßt sich nicht mit Bestimmtheit aussagen. Hier müssen weitere Forschungen einsetzen[1])! Erwähnt sei, daß selbst ausgedehnte Zerstörungen im Gebiete der infundibulo-hypothalamischen Region ohne Einfluß auf das Wachstum bleiben[2]).

Es ergibt sich auch bei der Hypophyse die Frage, ob es gelungen ist, die Folgen ihrer Wegnahme durch Transplantation bzw. Implantation erfolgreich zu verhindern oder zu bekämpfen. Es liegen Beobachtungen vor, wonach manche Erscheinungen nach Einbringung von Hypophysengewebe z. B. ins Gehirn sich milderten, und das Leben der operierten Tiere verlängert wurde[3]), jedoch scheint, daß es schwer einheilt und rasch zugrunde geht. Versuche, durch Verfütterung von Hypophyse einen Einfluß auf die Ausfallserscheinungen zu gewinnen, verliefen negativ.

Mehr Erfolg hatten Versuche, eine Hypophyse besitzende Tiere durch Zufuhr von Gewebe aus dieser zu beeinflussen, und zwar hatte auch hier nur die parenterale Einverleibung einen eindeutigen Erfolg. Fütterungsversuche an Kaulquappen ergaben wechselnde Resultate. Vereinzelt wurde Riesenwuchs beobachtet[4]). Vielfach blieb jedoch jeder sichtbare Einfluß aus. Bei intraperitonealer Zufuhr der Hypophysensubstanz oder bei Implantation von solcher entstehen sehr große Larven[5]). Riesenwuchs ist auch bei Axoloteln beobachtet[6]). Besonders interessant sind die folgenden Feststellungen[7]). Wird bei Kaulquappen die Hypophyse oder auch nur der Vorderlappen exstirpiert, dann bleiben die Tiere am Leben. Es erfolgt keine Metamorphose. Die Schilddrüse bleibt klein. Verfüttert man Schilddrüsensubstanz, dann kommt die Entwicklung in Gang. Verfütterung von Hypophysensubstanz ist ohne Erfolg. Spritzt man diese hingegen intraperitoneal ein, dann beginnt die Schilddrüse zu wachsen. In kurzer Zeit ist sie morphologisch und funktionell auf der Höhe. Es wirkt somit die Hypophysensubstanz anregend auf die Entwicklung der Glandula thyreoidea. Bei schilddrüsenlosen Tieren ist die parenterale Zufuhr von Hypophyse ohne Einfluß, d. h. die Metamorphose kommt nicht in Gang. Auf Grund

---

[1]) Vgl. hierzu *B. Aschner: Pflügers* Arch. **146**. 1 (1912). — *E. Leschke:* Z. f. klin. Med. **87** (1918). — *E. Leschke* u. *E. Schneider:* Z. f. experim. Path. u. Ther. **19** (1917). — *E. Frank:* Klin. Wochenschr. Nr. 19 u. 20 (1924). — [2]) *B. A. Houssay* u. *E. Hug:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 51 (1923). — [3]) *S. J. Crowe, H. Cushing* u. *J. Homans:* Quart. J. of physiol. **2**. 389 (1909). — *A. Exner:* Zbl. f Physiol. **24**. 387 (1910); Zeitschr. f. Chir. **107**. 172 (1910). — Vgl. auch *B. A. Houssay* u. *E. Hug:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 1215 (1921). — [4]) *Emil Abderhalden: Pflügers* Archiv. **162**. 99 (1915). — *J. Křiženecky:* Archiv f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. **101**. 621 (1924). — [5]) *P. E. Smith* und *J. P. Smith:* Anat. record. **23**. 38 (1922). — [6]) Vgl. *E. Uhlenhuth:* J. of general physiol. **3**. 347 (1921); **4**. 321 (1922). — [7]) *P. E. Smith* u. *J. P. Smith:* J. of med. research. **43**. 267 (1922). — Vgl. auch *E. R. Hoskins* u. *M. M. Hoskins:* Endocrinol. **4**. 1 (1920).

dieser Beobachtungen darf auf eine enge Zusammenarbeit von Schilddrüse und Hypophyse geschlossen werden. Die letztere hat Einfluß auf die Funktion der ersteren. Dadurch kommt ihre Einwirkung auf die Metamorphose zustande. Die Hypophyse selbst hat Einfluß auf das Wachstum. Fehlt die Schilddrüse, dann ist dieses beschleunigt [1]).

Es liegen auch Versuche an Ratten vor, denen intraperitoneal Hypophysenvorderlappen zugeführt wurde [2]). Sie zeigten bedeutend verstärktes Wachstum. In Körpergewicht, Organ- und Skelettentwicklung überholten sie gleichaltrige Tiere. Vor allem erwiesen sich die Eierstöcke als besonders groß, während interessanterweise der Uterus in der Entwicklung zurückblieb. Besonders hervorgehoben wird ein wachstumsfördernder Einfluß der Zufuhr von Hypophysenvorderlappen auf die Prostata [3]).

Die Ergebnisse der geschilderten Versuche stehen in gutem Einklang mit den an hypophysen- bzw. vorderlappenlosen Tieren gemachten Beobachtungen. Einerseits sind weitere Belege für die Annahme von Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse gegeben, und andererseits wird die Ansicht, wonach der Hypophysenvorderlappen die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen und das Wachstum beeinfußt, gestützt.

Unbefriedigend bleibt, daß eine eindeutige Substitutionstherapie der Ausfallserscheinungen nach Wegnahme der Hypophyse noch nicht existiert. Vielleicht hängt das damit zusammen, daß sie nicht nur mittels Sendboten arbeitet, sondern zugleich mittels Nervenbahnen und auf diese einwirkende Endokrete Einflüsse auf bestimmte Zentren des Gehirns und insbesondere des Zwischenhirns ausübt. Um der Bedeutung der Hypophyse für den Organismus näher zu kommen, ist ein Weg beschritten worden, der bei verschiedenen Inkretionsorganen Erfolg hatte, nämlich es wurde versucht, zunächst Auszüge aus dem Organ mit charakteristischen Wirkungen zu erhalten [4]). Alle derartigen Untersuchungen leiden an dem Vorhandensein unerwünschter Nebenwirkungen. In die Extraktionsmittel geht nicht nur eine bestimmte Verbindung hinein, vielmehr entstehen Gemische. Man darf ferner nie aus dem Auge verlieren, daß irgend ein Gewebe des Organismus im Augenblick seiner Entnahme aus diesem wohl nie vollständig identisch mit den gleichen Zellarten eines anderen Körpers ist. Es finden sich immer bestimmte Funktionszustände und Stoffwechselvorgänge. Sehr rasch treten ferner nach der Entnahme eines Gewebes aus dem Organismus Veränderungen ein. Es kommt zu autolytischen Vorgängen. In die Auszüge gehen Abbaustufen von Proteinen, Fetten, Phosphatiden usw. hinein, die ihrerseits biologische Wirkungen entfalten und eventuell Inkretwirkungen fördern oder hemmen können. Es ist daher verständlich, daß die Ergebnisse, die mit Auszügen aus Hypophysengewebe erhalten worden sind, sich vielfach widersprechen. Das gesteckte Ziel, die wirksamen

[1]) *W. W. Swingle* [Anat. record. **23**. 125 (1922)] berichtet, daß Kaulquappen, denen der Infundibularteil der Hypophyse transplantiert wird, abmagern und schrumpfen, während die Pars anterior ohne Einfluß ist. Bestätigen sich diese Beobachtungen, dann wäre eine Stütze für die Ansicht gewonnen, wonach der Lobus posterior der Hypophyse die Wasserausscheidung beeinflußt, denn die Schrumpfung der mit ihm behandelten Tiere ist wohl auf vermehrten Wasserverlust zurückzuführen. — [2]) *H. M. Evans* u. *J. A. Long:* Anat. record. **23**. 19 (1922); Proceed. of the nat. acad. of sc. 8. 38 (1922). — [3]) *Hans Lisser:* New York med. J. **113**. 391 (1921). — [4]) *G. Oliver* u. *E. A. Schäfer:* J. of physiol. **18**. 277 (1895).

Stoffe in reinem Zustande zu erhalten, ist noch nicht völlig erreicht. Es sind drei verschieden wirkende Produkte abgetrennt worden, von denen eines dem Histamin = β-Imidazolylaethylamin sehr nahe zu stehen scheint.

Überraschend wirkt der Befund, daß dem Hypophysenvorderlappen nicht in nennenswerter Weise Stoffe mit charakteristischer Wirkung entzogen werden konnten[1]). Eine Ausnahme bildet die Einwirkung von Vorderlappenauszügen auf das Wachstum und die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen[2]). Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von wirksamen Auszügen aus Hypophysensubstanz dient im allgemeinen der Hinterlappen, dem wohl immer Anteile der Pars media anhaften. Nun haben die oben mitgeteilten Versuche ergeben, daß der Vorderlappen von größter Bedeutung für den Organismus ist, während der Hinterlappen entfernt werden kann, ohne daß besondere Erscheinungen sich geltend machen. Vielleicht liegen die Verhältnisse, wie folgt. Die Zellen des Lobus anterior erzeugen Inkretstoffe. Diese bleiben bis zu ihrer Abgabe in Bindung, z. B. mit Eiweiß. Es sei in dieser Richtung an die Schilddrüse erinnert, in der die wirksamen Stoffe offenbar auch verankert bleiben, bis ihre Verwendung erfolgt. Die aktiven, freien Inkretstoffe wandern in Lymphbahnen durch den Hinterlappen, wie S. 220 geschildert, in die Zerebrospinalflüssigkeit. Der Umstand, daß der Vorderlappen zur Gewinnung von wirksamen Hypophysenstoffen ungeeignet ist, während der Hinterlappen solche liefert, bedeutet somit weder, daß der erstere keine solchen bildet, noch daß der letztere die aus ihm gewinnbaren Produkte selbst liefert. Die gegebene Erklärung kann richtig sein, sie ist aber solange unbewiesen, als es nicht gelingt, die angenommene Verankerung wirksamer Stoffe nachzuweisen und zu lösen, d. h. wirksame Stoffe aus Vorderlappengewebe in Freiheit zu setzen.

Begeben wir uns nun zur Schilderung der bisher beobachteten und für die von der Hypophyse hervorgebrachten Stoffe als charakteristisch geltenden Wirkungen. Nach intravenöser Einspritzung von aus Hypophyse (gemeint sind, wenn nichts Besonderes angegeben ist, Extrakte aus dem Hinterlappen) gewonnenen Auszügen beobachtet man beim Kaninchen[3]) eine rasch einsetzende Blutdrucksteigerung. Ihr folgt eine kurze Zeit dauernde Senkung. Darauf kann eine längere Zeit anhaltende Steigerung des Blutdruckes[4]) einsetzen. Wir werden bald erfahren, daß das aus dem Nebennierenmark gewonnene Adrenalin den Blutdruck auch im Sinne einer Steigerung beeinflußt, jedoch hat die genauere Analyse

[1]) *Th. Brailsford Robertson:* Proceed. soc. exper. biol. a. med. **12**. Nr. 2 (1914). (*Robertson* nennt den Wachsstumsstoff Tethelin.) The biochem. J. **17**. 77 (1923). — Vgl. auch *J. C. Drummond* u. *R. K. Cannon:* Biochem. J. **16**. 53 (1922). — [2]) *E. Goetsch* u. *H. Cushing:* Proceed. soc. experim. biol. a. med. **11**. 26 (1923). — [3]) Beim Hund und der Katze tritt eine tiefe Blutdrucksenkung mit darauffolgender Erhöhung ein. *H. Mauthner* u. *E. P. Pick* [Arch. f. experim. Path u. Pharm. **97**. 306 (1923)] führen das verschiedene Verhalten des Blutdruckes bei verschiedenen Tieren auf den Gehalt der angewandten Präparate an zwei entgegengesetzt wirkenden Substanzen zurück. Die eine steigert und die andere senkt den Blutdruck. Beim Kaninchen kommt die letztere nicht so stark zur Geltung, wie beim Hund und bei der Katze. Bei diesen erzeugt die letztere Komponente eine Kontraktion der Lebervene. Infolgedessen erhält das Herz weniger Blut, wodurch die Blutdrucksenkung bedingt ist. — [4]) *G. Oliver* u. *E. A. Schäfer:* J. of physiol. **18**. 277 (1895). — *W. H. Howell:* J. of experim. med. **3**. 215, 245 (1898). — *E. A. Schäfer* u. *Sic. Vincent:* J. of physiol. **24**. 19 (1899); **25**. 87 (1899/1900). — *B. Klotz:* Arch. of experim. Path. u. Pharm. **65**. 335 (1911). — *O. Pankow: Pflügers* Arch. **147**. 89 (1912). — *H. Fühner:* Z. f. d. ges. experim. Med. **1**. 397 (1913).

des Einflusses beider Arten von Stoffen charakteristische Unterschiede ergeben. Die Blutdrucksteigerung hält nach Einspritzung von Hypophysenauszug bedeutend länger an, als wenn Nebennierenauszüge, bzw. Adrenalin, verwendet werden. Mit der Veränderung des Blutdruckes geht das Verhalten der Atmung parallel [1]). Sofort nach der Injektion des Hypophysenauszuges (entsprechend der anfänglichen Blutdrucksteigerung) nehmen die Atemzüge an Umfang ab. Es kann zum Atemstillstand kommen. Während der Blutdrucksenkung setzt die Atemtätigkeit wieder ein. Die Atemzüge sind zunächst klein, um sich dann mehr oder mehr zu vertiefen. Sie erreichen häufig fast normale Größe. Mit dem erneuten Anstieg des Blutdruckes nehmen sie wieder ab. Die Atemtätigkeit hört ganz auf. Sie tritt auf der Höhe der Blutdrucksteigerung wieder ein.

Bei Besprechung des Kreislaufes und der Herztätigkeit werden wir erfahren, daß der Blutdruck in mannigfacher Weise beeinflußt werden kann. So kann z. B. eine Verstärkung der Herztätigkeit zu einer Blutdrucksteigerung führen. Sie kann jedoch auch peripher durch Verengerung von Blutgefäßen bedingt sein. Wirkt irgend ein Stoff oder überhaupt ein Eingriff auf den Blutdruck ein, dann ist es von größtem Interesse festzustellen, von welcher Stelle aus sich der Einfluß geltend gemacht hat. Wir können zentrale Einflüsse (insbesondere Zentren der Medulla oblongata) durch Durchtrennung von Nerven ausschließen oder auch periphere Ganglienzellen durch Vergiftung mit Nikotin ausschalten. Endlich können wir den Einfluß der in Frage kommenden Produkte am überlebenden Herz und am Arterienstreifen, d. h. an einem überlebenden Stück einer Arterie, prüfen. Es zeigte sich, daß die Hypophysenauszüge peripher angreifen [2]) und den Blutdruck durch Verengerung von Arterien steigern. Die glatte Muskulatur dieser Gefäße wird direkt gereizt.

Es sei hier gleich eingefügt, daß es geglückt ist, aus Hinterlappengewebe Stoffe zu isolieren, die kristallisierende Salze bilden, und die die eben geschilderten Einflüsse auf Blutdruck und Atmung in genau der gleichen Weise zeigen [3]). Die Konstitution des wirksamen Prinzipes ist noch nicht erkannt. Es hat verschiedene Namen erhalten: Pituitrin, Hypophysin usw. Die Vermutung, daß es sich um Histamin handle, trifft nicht zu [4]), denn das wirksame Prinzip der Hypophyse weicht in seiner Wirkung und in seinem Verhalten anderen Stoffen gegenüber von dem der genannten Verbindung ab. So vertieft Hypophysenauszug die Wirkung von Adrenalin, während Histamin das nicht tut [5]). Auch aus jenem isolierte wirksame

---

[1]) *H. Fühner:* Münchner med. Wsch. 853 (1912). — *O. Pankow: Pflügers* Arch. **147**. 89 (1912). — *H. Fühner:* Z. f. d. ges. experim. Med. **1**. 397 (1913). — [2]) *J. Pal:* Zbl. f. Physiol. **26**. 253 (1909). — *D. Cow:* J. of physiol. **42**. 125 (1911). — *Carl Tigerstedt* u. *Y. Airila:* Skand. Arch. f. Physiol. **30**. 302 (1913). — *Y. Airila:* Skand. Arch. f. Physiol. **31**. 381 (1914). — [3]) Vgl. *H. Fühner:* l. c. — *Ff. Roberts:* J. of physiol. **57**. 405 (1923). — [4]) *John J. Abel* u. *S. Kubota:* J. of pharm. a. experim. ther. **13**. 243 (1919). — *John J. Abel* u. *D. J. Macht:* J. of pharmacol. a. experim. ther. **14**. 279 (1919). — *H. H. Dudley:* Ebenda. **14**. 295 (1919). — *J. J. Abel* u. *T. Nagayama:* Ebenda. **15**. 347 (1920). — *J. Roca:* Ebenda. **18**. 1 (1921). — *H. H. Dale* u. *H. W. Dudley:* Ebenda. **18**. 27 (1921). — *H. W. Dudley:* Ebenda. **21**. 103 (1923). — Vgl. über Histaminwirkung *H. H. Dale* u. *P. P. Laidlaw:* J. of physiol. **41**. 318 (1910). — *Paul Schenk:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **92**. 34 (1922). — [5]) *L. Kepinow:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **67**. 495 (1912); C. r. de la soc. de biol. **83**. 1134 (1920). — *Y. Airila:* Skand. Arch. f. Physiol. **31**. 381 (1914). — *J. B. Llosa:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 1358 (1920). — Die Ergebnisse dieser Versuche sind nur dann eindeutig,

Produkte zeigen diesen Einfluß. Es läßt sich ferner die Histaminwirkung durch Magnesiumionen beeinflussen, was bei den Hypophysenstoffen nicht der Fall ist[1]). Auf die Diurese (vgl. S. 225) haben Histamin und Hypophysenstoffe zwar den gleichen Einfluß, jedoch ist die durch die letzteren hervorgerufene Hemmung der Harnabgabe viel ausgesprochener und andauernder als die durch Histamin bewirkte. Während ferner die letztere Verbindung durch Veränderung in der Verteilung des Blutes wirkt, beeinflussen die Hypophysenstoffe des Hinterlappens den Quellungszustand der Gewebe[2]).

Erwähnt sei noch, daß die Nierengefäße nach einer bald vorübergehenden Verengerung eine Erweiterung zeigen[3]). Es läßt sich dies besonders schön verfolgen, wenn man das Volumen der Niere vor und während der Einwirkung von Hypophysenstoffen verfolgt.

Von ganz besonderem Interesse ist die Feststellung, daß Hypophysenstoffe den Tonus der Blutkapillaren beeinflussen[4]). Nach Exstirpation der Hypophyse bei Fröschen zeigte sich nach einigen Stunden eine tage- bis wochenlang anhaltende Erweiterung der Hautkapillaren bei unveränderter Weite der Arterien.

Hypophysenauszüge bzw. aus ihnen gewonnene Produkte wirken nicht nur auf die glatte Muskulatur der Gefäße ein[5]), vielmehr wird auch der Tonus anderer mit solcher versehener Organe gesteigert. So sind entsprechende Wirkungen an der Harnblase[6]), am Darm[7]) und Uterus[8]) festgestellt. Die Blase kann zu maximalen Kontraktionen angeregt werden. Der überlebende Dünndarm zeigt zunächst eine Verkleinerung der rhythmischen Kontraktionen unter Abnahme des Tonus. Es folgt dann jedoch eine Vergrößerung derselben unter Steigerung des letzteren. Vielleicht entspricht diesen verschiedenen Erfolgen der Einwirkung von Hypophysenstoffen die Wirkung zweier verschiedener Produkte (vgl. hierzu die Anmerkung S. 228). Von ganz besonderer Bedeutung ist die Feststellung des Einflusses von Hypophysenstoffen auf den Uterus geworden. Er äußert sich in so charakteristischer Weise, daß man übereingekommen ist, dieses Organ als Testobjekt für die Prüfung der Wirksamkeit von aus Hypophysen dargestellten Produkten zu wählen[9]). So zeigt der virginelle Uterus von Meerschweinchen nach Einwirkung von größeren Mengen von Hypophysenstoffen eine hochgradige, lang anhaltende Steigerung des Tonus unter Aufhören oder Abschwächung der rhythmischen Kontraktionen. Bei Verwendung kleinerer Dosen zeigen sich die gleichen Erscheinungen, doch setzen bald wieder

---

wenn die Anwesenheit von Aminosäuren ausgeschlossen war. Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* und *Ernst Gellhorn: Pflügers* Archiv. **199**. 320, 437 (1923); **203**. 42 (1924). — [1]) *M. Kochmann:* Z. f. physiol. Chemie. **129**. 95 (1923). — [2]) Vgl. *H. Molitor* und *E. P. Pick:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. **101**. 198 (1924). — [3]) *L. Hallion* und *Carrion:* Bull. génér. thér. 459 (1907). — *A. N. Richards* und *O. H. Plant:* Americ. Journ. of physiol. **59**. 191 (1922). — [4]) Vgl. *A. Krogh* und *P. B. Rehberg:* Compt. rend. de la soc. de biol. **87**. 461 (1922). — [5]) Vgl. die ausführliche, mit viel Literaturangaben versehene Monographie von *B. A. Houssay:* La acción fisiológica de los extractos hipofisiarios. A. Flaiban, Buenos Aires 1922. — *S. Nogaky:* Arch. f. experim. Pharm. u. Path. **103**. 147 (1924). — [6]) *v. Frankl-Hochwart* und *A. Fröhlich:* Wiener klin. Wschr. 1909; A. f. exp. Path. und Pharm. **63**. 347 (1910). — [7]) *G. Bayer* und *L. Peter:* A. f. exp. Path. und Pharm. **64**. 204 (1911). — [8]) *H. H. Dale:* Biochem. J. **7**. 427 (1912). — [9]) *H. H. Dale* und *P. P. Laidlaw:* J. of pharm. and experim. ther. **4**. 75 (1912). — *P. Trendelenburg* und *E. Borgmann:* Biochem. Z. **106**. 239 (1920).

sich mehr und mehr verstärkende Spontankontraktionen ein. Beim Kaninchen treten die genannten Erscheinungen nur beim graviden oder puerperalen Uterus mit Sicherheit und in charakteristischer Weise auf.

Eine weitere für Auszüge aus der Hypophyse charakteristische Wirkung stellt die Hemmung der Diurese dar[1]). Diese Beobachtung macht es wahrscheinlich, daß die Hypophyse den gesamten Wasserhaushalt regelt, vielleicht in der Art, daß der Quellungszustand der im kolloiden Zustand befindlichen Zellinhaltstoffe und der Gewebsbestandteile überhaupt beeinflußt wird[2]). Die Hypophyse ist jedoch sicherlich nicht das einzige Organ, das in diesem Sinne wirkt. So kommt z. B. der Schilddrüse die gleiche Aufgabe zu, nur daß dieses Organ wahrscheinlich die entgegengesetzte Wirkung hat, d. h. entquellend wirkt und damit die Diurese fördert[3]).

Schließlich sei noch der Einwirkung von Hypophysenstoffen auf die Milchdrüse[4]) gedacht. In Laktation befindliche Tiere zeigen nach Injektion von solchen nach kurzer Zeit eine reichlichere Absonderung von Milch. Es handelt sich dabei nicht um eine vermehrte Milchbildung, sondern nur um eine reichlichere Sekretion, die dann von einer verringerten gefolgt ist. Das Tagesquantum der abgegebenen Milch ist nicht wesentlich verändert. Da auch andere Organauszüge den gleichen Erfolg zeitigen, hat die Einwirkung von Hypophysenstoffen auf die Milchdrüsenzellen kein besonderes Interesse gefunden.

Endlich sind auch Einwirkungen auf den Stoffwechsel[5]) durch Hypophysenstoffe festgestellt worden. Es steigt der Gaswechsel und vor allem auch der Eiweißumsatz. Es wird angegeben, daß dieser Einfluß nur Stoffen aus dem Hinterlappen bzw. der Pars intermedia zukomme, während Auszüge aus dem Vorderlappen gegenteilige Folgen haben sollen[6]). Wir möchten auf die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse kein zu großes Gewicht legen. Es sind weitere Versuche abzuwarten.

Für uns ergibt sich nun die recht schwierige Frage, was uns die mitgeteilten Beobachtungen über die Funktionen der Hypophyse auszusagen vermögen. Was bedeutet der Befund der Einwirkung von Hypophysenstoffen auf den Kreislauf? Dürfen wir den Schluß ziehen, daß die Hypophyse — oder bestimmte Anteile des Organes — unter normalen Ver-

---

[1]) *R. Magnus* und *E. A. Schäfer:* Journ. of physiol. **27**. IX (1901/02). — *E. A. Schäfer* und *Herring:* Proceed. royal soc. of London. **77**. 571 (1906). — *R. G. Hoskins* und *J. W. Means:* J. of pharmac. und experim. ther. **4**. 435 (1913). — *M. Garnier* und *E. Schuhmann:* C. r. de la soc. de biol. **77**. 335, 388 (1914). — *C. E. King* und *O. O. Stoland:* Americ. J. of physiol. **32**. 405 (1913). — *John J. Abel, Ch. A. Rouiller* und *M. K. Geiling:* J. of pharmac. u. exp. ther. **22**. 289 (1923). — *K. Fromherz:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **100**. 1 (1923). — [2]) Vgl. *H. Molitor* und *E. P. Pick:* Arch. f. Path. u. Pharm. **101**. 218 (1924). — [3]) Vgl. hierzu *Eppinger:* Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. J. Springer, Berlin 1917. — [4]) *J. Ott* und *J. C. Scott:* Proc. soc. experim. biol. **7**. 49 (1910). — *H. A. Schäfer:* Quart. J. of experim. physiol. **6**. 17 (1913). — *W. Gavin:* Ebenda. **6**. 13 (1913). — *J. Hammond:* Ebenda. **6**. 311 (1913). — *R. E. Hill* und *S. Simpson:* Proc. soc. experim. biol. and med. **11**. 82 (1914); Quart. J. of experim. physiol. **8**. 103 (1914). — *E. Rothlin, R. Henry, Aders Plimmer* und *A. D. Husband:* Biochem. J. **16**. 3 (1922). — [5]) *A. Magnus-Levy:* Berlin. klin. Wschr. (1895). — *G. Franchini:* Berliner klin. Wschr. Nr. 14—16 (1910). — *W. Falta* und Mitarbeiter: Verhandl. des 26. Kongr. f. innere Medizin. 138 (1909). — *J. Ch. Roux* und *Taillandier:* Internat. Beitr. zur Path. u. Ther. der Ernährungsstörungen. **5**. 287 (1914). — [6]) *J. Malcolm:* J. of physiol. **30**. 270 (1904). — *A. Zloezower:* Z. f. d. ges. exp. Med. **37**. 68 (1923).

hältnissen den Tonus der Kapillaren und den Blutdruck durch Beeinflussung der glatten Muskulatur der Gefäße überwacht und vielleicht im Wechsel mit anderen, entgegengesetzt wirkenden Stoffen einen bestimmten Zustand im Kreislauf schafft, der an die gestellten Anforderungen angepaßt ist? Gibt uns die Feststellung der Beeinflussung der Blasen-, Darm- und Uterusmuskulatur durch Hypophysenstoffe die Berechtigung, die Hypophyse mit Funktionen dieser Organe in Zusammenhang zu bringen? Wie steht es mit dem Einfluß auf die Milchdrüsen- und Nierenzellen? Handelt es sich auch hier, um ganz normale, durch den Versuch aufgedeckte Einflüsse? Oder haben wir Wirkungen vor uns, die einerseits von veränderten Produkten herstammen und andererseits vielleicht an Mengen gebunden sind, wie sie im Organismus nie zur Stelle sind? Endlich drängt sich uns die Frage auf, ob eine bestimmte Verbindung die verschiedenen Organe beeinflußt, oder ob es sich um eine ganze Reihe von Produkten handelt. Der Umstand, daß es gelungen ist[1]), aus dem Infundibulum eine Substanz von solcher Reinheit zu gewinnen, daß sie auf den virginellen Uterus des Meerschweinchens 1000—1250mal wirksamer ist als Histaminphosphat, und dasselbe Produkt den Blutdruck bei Katzen in einer Dosis von 0·01 *mg* erhöht, die Atmung beeinflußt und endlich auch diuretisch wirkt (bei Kaninchen in einer Dosis von 0·05 *mg*) macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß eine einzige Substanz die eben erwähnten Wirkungen zustande bringt. Selbstverständlich ist damit nicht gesagt, daß nicht noch Stoffe mit anderen Wirkungen von der Hypophyse hervorgebracht werden.

Vergleichen wir die festgestellten Wirkungen, die mit aus der Hypophyse gewonnenen Auszügen und zum Teil mit sehr weitgehend gereinigten Stoffen erhalten worden sind, mit den nach Exstirpation dieses Organes gewonnenen Ergebnissen, dann stoßen wir nur bei der Beobachtung eines Einflusses von Vorderlappenstoffen auf das Wachstum und die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen auf eine Übereinstimmung. Wegfall der Vorderlappenfunktionen stellt das Wachstum still und hemmt weitgehend die Entwicklung der Geschlechtsorgane. Einspritzung von Vorderlappenauszügen führt zur Anregung des ersteren und der letzteren. Noch einmal stoßen wir bei der Beeinflussung der Diurese auf etwas Gemeinsames, jedoch bedarf der Befund einer Polyurie bei der Wegnahme der Hypophyse und die Erzielung der gleichen Wirkung bei der parenteralen Zufuhr von Hinterlappensubstanzen noch der Aufklärung. A priori würde man erwarten, daß in beiden Fällen entgegengesetzte Ergebnisse erzielt würden. Nun ist es denkbar, daß die Polyurie bei Wegnahme des Infundibulums (wobei, wie S. 225 geschildert, sicherlich benachbarte Hirnteile in Mitleidenschaft gezogen werden) gar keine Ausfallserscheinung darstellt, vielmehr auf vermehrte Resorption jener Produkte zurückzuführen ist, die Einfluß auf die Harnabgabe haben, und die nun infolge Verletzung und Zerfalls von Gewebe in ganz ungeregelter Weise in den Kreislauf gelangen.

Nach Entfernung der Hypophyse und insbesondere des Hinterlappens sind besondere Erscheinungen von seiten des Kreislaufes — mit

---

[1]) *J. J. Abel, C. A. Rouiller* und *E. M. K. Geiling:* J. of pharmacol. u. experim. ther. **22**. 289 (1923). — Vgl. auch *John J. Abel* und *E. M. K. Geiling:* Ebenda **22**. 317 (1923).

Ausnahme des S. 230 berichteten Versagens des Tonus der Kapillaren — nicht bekannt geworden. Ebenso wenig liegen Angaben über Störungen der Peristaltik des Dünndarmes oder der Funktionen der Harnblasenmuskulatur vor. Trotz alledem — abgesehen davon, daß bei genauerem Zusehen vielleicht sich doch in der ersten Zeit nach der Operation Veränderungen finden — ist es möglich, daß der Hypophyse die Aufgabe zufällt, regulierend auf die Funktionen der erwähnten Organe einzugreifen. Sie liefert jedoch nicht allein Stoffe, die die erwähnten Wirkungen besitzen. Fällt die Hypophyse weg, dann vermag der Organismus mittels anderer an der Selbststeuerung beteiligter Einrichtungen den Ausfall auszugleichen. Ob ihm das vollkommen gelingt, ist eine Frage für sich. Es ist sehr wohl denkbar, daß unter geeigneten Bedingungen das Fehlen der Hypophysenstoffe sich geltend machen würde.

Es ist naheliegend, die Frage aufzuwerfen, ob die Hypophyse bei der Beendigung der Schwangerschaft aktiv eingreift. Regt sie die Wehen an? Es wäre von höchstem Interesse, wenn von einem bestimmten Organ aus der Augenblick des Abschlusses des Aufenthaltes der Föten im Uterus bestimmt würde. Noch ist unbekannt, weshalb nach bestimmter Zeit die Austreibung des Fötus erfolgt. Leider liegen keine eindeutigen Anhaltspunkte für die Annahme einer Beeinflussung der Schwangerschaft durch Hypophysengewebe vor. Wir möchten jedoch an dieser Stelle nochmals auf das S. 219 geschilderte Verhalten der Hypophyse während der Gravidität hinweisen. Vielleicht erbringt die weitere Forschung doch Beweise für bestimmte Zusammenhänge zwischen Hypophyse und Verlauf der Schwangerschaft[1]).

Noch eines sei hervorgehoben. Wir wissen natürlich nicht, ob die eingespritzten Stoffe als solche bestimmte Wirkungen entfalten, oder aber in der Weise wirksam werden, daß sie bestimmte Inkretionsorgane zur Abgabe ihrer Inkretstoffe bewegen und dann vielleicht mit diesen zusammen, deren Einfluß modifizierend, wirken, oder aber nur als Anreger zur Hergabe von Sendboten dienen. Endlich kann der Einfluß auch über Nerven gehen. Stets ist an das große und so einflußreiche vegetative Nervensystem zu denken.

Das Problem der Funktionen der Hypophyse ist, wie schon eingangs betont, von der Pathologie aus mächtig gefördert worden. Wir kennen eine Reihe von Störungen, die teils mit einer Unterfunktion, teils mit einer Überfunktion des genannten Organes in Beziehung gebracht worden sind. Wir wollen diese Zustände soweit besprechen, als aus ihnen Stützpunkte für bestimmte Leistungen der Hypophyse ableitbar sind. Wir haben bereits des Symptomenkomplexes gedacht, der den Namen Akromegalie erhalten hat (vgl. S. 218). Abb. 62 u. 63 geben solche Fälle wieder. Die ersten Anzeichen der Erkrankung äußern sich, abgesehen von Mattigkeit, Apathie, Schläfrigkeit, in einer Störung der Geschlechtsfunktionen. Bei Frauen hören die Menses auf, und bei Männern erlischt die Potenz. Es kommt dann zu den bereits geschilderten Erscheinungen an Skelett und Weichteilen. Als Ursache der ganzen Symptome wird eine vermehrte Tätigkeit der Hypophyse angenommen. Die Akromegalie ist in dieser Hinsicht in Parallele mit der Morbus Basedowii gestellt worden. In Einklang mit

[1]) Vgl. u. a. *E. Anderes* und *A. Wächter:* Arch. f. Gynäk. **118**. 383 (1923). — *A. Mayer:* Klin. Wochenschr. **3**. 1805 (1924).

der Annahme einer vermehrten Inkretabgabe steht die Feststellung eines gesteigerten Stoffwechsels[1]), falls keine Komplikationen vorliegen. Ferner wurde Zurückhaltung von Kalk und Phosphorsäure beobachtet[2]).

In sehr vielen Fällen von Akromegalie wurde eine adenomatöse Wucherung im Vorderlappen der Hypophyse gefunden. Auch sonst konnten

Abb. 62.

Akromegalie.
Entnommen: Beitrag von *Georg Perits* in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. I, herausgegeben von *Fr. Kraus* und *Th. Brugsch*. Urban & Schwarzenberg. Berlin-Wien 1919.

Anzeichen vermehrter Tätigkeit in Zellen dieses Teiles des Hirnanhanges festgestellt werden[3]). Die Hauptstütze für die Annahme, daß der Entstehung der Akromegalie eine Überfunktion der Hypophyse zugrunde liege,

[1]) *W. Falta* u. *J. Nowaczynski:* Berliner klin. Wochenschr. Nr. 38. 1781 (1912). — *O. Bergeim, F. T. Stewart* u. *P. B. Hawk:* J. of experim. med. **20**. 218 (1914). — *J. L. Tierney:* Med. clin. of North-Americ. St. Louis. **4**. 775 (1920). — [2]) *W. v. Moraczewski:* Z. f. klin. Med. **43**. 336 (1901). — *A. Rubinraut:* In.-Diss. Zürich 1912. — [3]) Vgl. u. a. *Benda:* Deutsche med. Wochenschr. 1901; Deutsche Klinik. **3** (1903). — *C. Tamburini:* Zentralbl. f. Nervenheilkd. 1894.

bildet die Feststellung, daß in einer Reihe von Fällen der operative Eingriff unter Wegnahme von Teilen des vergrößerten Organes zur Folge hatte, daß die Symptome der Akromegalie zurückgingen[1]). Die Haut wurde dünner, die Zunge und die anderen vergrößerten Teile verkleinerten sich.

Stellen wir die Hauptsymptome der Akromegalie einander gegenüber: Frühsymptom: Störung in den Genitalfunktionen und dann mehr oder weniger rasch eintretendes Wachstum von Knochen- und Bindegewebe, dann wird sofort klar, daß unmöglich eine primäre Beteiligung des Vorderlappens der Hypophyse in Frage kommen kann, es sei denn, man nehme an, daß zuerst eine Minderfunktion bestehe, die zu einem Rückgang in der Funktion der Geschlechtsdrüsen führt, deren mehr oder weniger vollständiger Ausfall dann sekundär eine Hypertrophie des Lobus anterior der Hypophyse zur Folge hat. Wir können uns nach allen Erfahrungen über die Folgen der Wegnahme des Vorderlappens der Hypophyse — Wachstumstillstand und tiefgehende Störung der Genitalfunktionen — nicht vorstellen, daß eine Hyperfunktion dieses Gewebes zu gesteigertem Wachstum und zugleich zu einer Minderfunktion der Geschlechtsdrüsen führen kann. Nun wissen wir, daß nach Kastration die Hypophyse sich im Vorderlappen vergrößert (vgl. S. 220). Es erscheint somit viel wahrscheinlicher, daß primär aus unbekannter Ursache die Geschlechtsdrüsen versagen und nunmehr die Hypertrophie und damit die Hyperfunktion der Hypophyse eintritt. Es bleibt freilich auch noch die Möglichkeit, daß die Hypertrophie des einen Gewebes der Hypophyse zu einer Einschränkung andere Anteile des Organes und damit zu einer Herabsetzung von Funktionen führt. Zieht man diesen Fall in Betracht, dann muß die Annahme gemacht werden, daß Wachstum und Geschlechtsdrüsen von verschiedenen Stellen der Hypophyse aus beeinflußt werden.

Abb. 63.

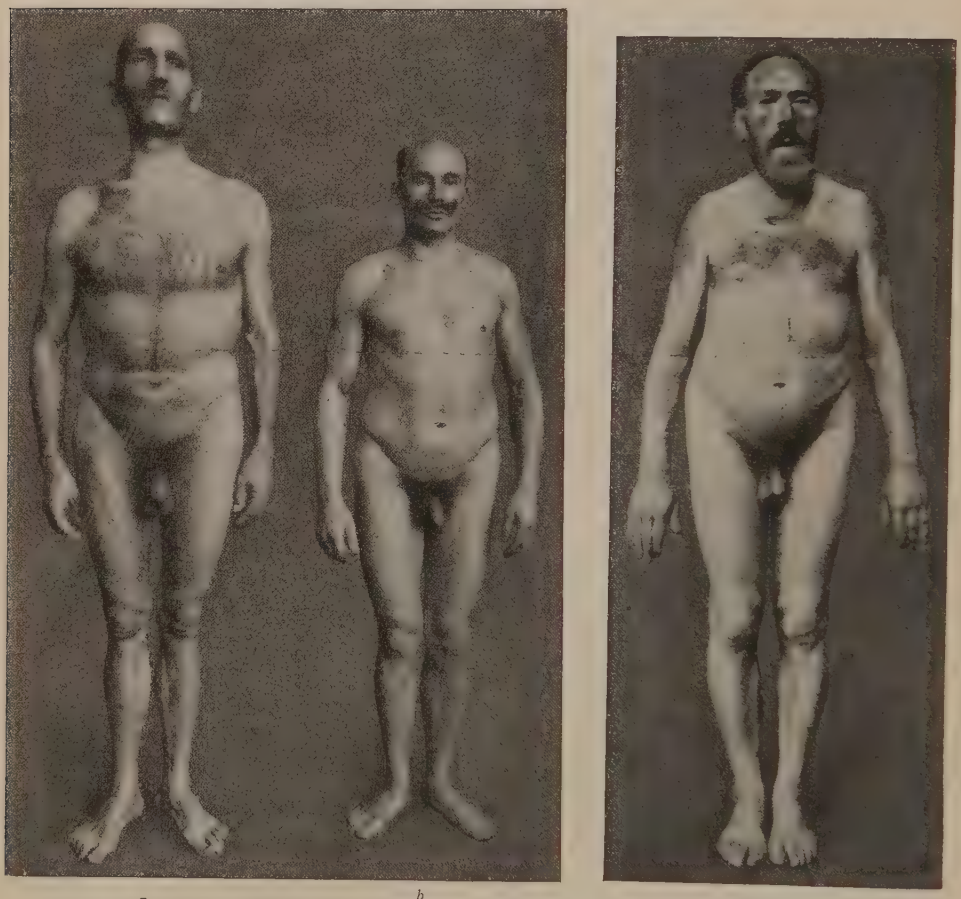
Akromegalie. Stark vergrößerte Zunge.
Entnommen: Beitrag von *Georg Peritz* in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. I, herausgegeben von *Fr. Kraus* u. *Th. Brugsch*. Urban & Schwarzenberg, Berlin Wien 1919.

In sehr engem Zusammenhang mit der Akromegalie steht offenbar der Riesenwuchs, Gigantismus (Abb. 64—65). In jugendlichem Alter, meist zur Zeit der Pubertät, setzt ein über das gewöhnliche Maß hinausgehendes Wachstum ein, das in allererster Linie die unteren Extremitäten betrifft. Die Epiphysenfugen bleiben abnorm lange offen. Kommt es zum Ab-

[1]) Vgl. hierzu *J. Hochenegg:* Wiener klin. Wochenschrift. (1909). — *A. Exner:* Ebenda. (1909). — *H. Cushing:* Journ. of the americ. med. assoc. 53. Nr. 18 (1914). — *A. v. Eiselsberg:* Wiener klin. Wochenschr. 25. 183 (1912).

schluß des Wachstums, dann beginnen sich die Symptome der Akromegalie geltend zu machen, d. h. es kommt zur Ausbildung plumper Hände und Füße, die Gesichtszüge vergröbern sich usw. Da man beim eben geschilderten Riesenwuchs Veränderungen in der Hypophyse gefunden hat, die man als ein Zeichen vermehrter Tätigkeit betrachten kann, und ferner die Geschlechtsfunktionen vollkommen darniederliegen — die Geschlechtsdrüsen

Abb. 64. Abb. 65.



a *b* *c*

a und *c* = Akromegale Riesen, 1·98 bzw. 2 *m* groß. *b* = Normalmensch von 1·74 *m* Körpergröße. Entnommen: *H. Zondek*, Die Erkrankungen der endokrinen Drüsen. Julius Springer, Berlin 1923.

bleiben auf einer infantilen Entwicklungsstufe stehen — ist es verständlich, daß man Akromegalie und Gigantismus als ein und dieselbe Störung bestimmter Funktionen im Organismus aufgefaßt hat. Trifft diese den erwachsenen Organismus, dann äußert sie sich im Rückgang der Geschlechtsfunktionen und in der Bildung von Knochen- und Bindegewebe. Handelt es sich um einen im Wachstum befindlichen Körper, dann entfaltet sich die Wirkung des vermehrten Wachstums an den Knochen, die

dieses noch nicht abgeschlossen haben. Bevorzugt sind die langen Röhrenknochen der unteren Extremität. Sobald Verknöcherung der Epiphysen eintritt, und damit das Längenwachstum zum Abschluß kommt, dann entwickeln sich die Erscheinungen der eigentlichen Akromegalie, die nunmehr einen Riesen betreffen[1]). Die Genitalfunktionen werden hier nicht zurückgebildet, sie sind ja zum vorneherein nicht zur Entwicklung gelangt. Auch hier ergibt sich natürlich die Frage, an welcher Stelle jener Vorgang noch unbekannter Natur eingreift, der so tiefgehende Störungen verursacht und das Schicksal des von ihnen betroffenen Menschen besiegelt. Die Verhältnisse liegen offenbar genau so, wie bei der Akromegalie. Primär dürfte die Hypophyse kaum beteiligt sein. Vorläufig ist es „plausibler" anzunehmen, daß eine Störung der Keimdrüsen vorangeht. Damit, daß für uns entgegentretende Erscheinungen eine Erklärung gefunden ist, die alle in den Rahmen bestimmter Vorstellungen einspannt, ist, das sei hier ausdrücklich betont, noch nicht viel gewonnen. Niemals dürfen solche Erklärungsversuche den Blick von den gewaltigen Lücken ablenken, die noch vorhanden sind. Erst dann, wenn aus Hypophysen von an Gigantismus bzw. Akromegalie Leidenden mehr wirksame Stoffe und insbesondere das Wachstum beeinflussende Produkte gewonnen sind, als die normale Drüse hergibt, erhält die Theorie der Beteiligung der Hypophyse an den Erscheinungen der erwähnten Krankheiten eine bestimmte Stütze. Uns interessieren die mitgeteilten Beobachtungen, weil sie eine weitere Möglichkeit eröffnen, das Wesen der Funktion des Vorderlappens der Hypophyse bei der Einwirkung auf das Wachstum klar zu stellen. Dabei

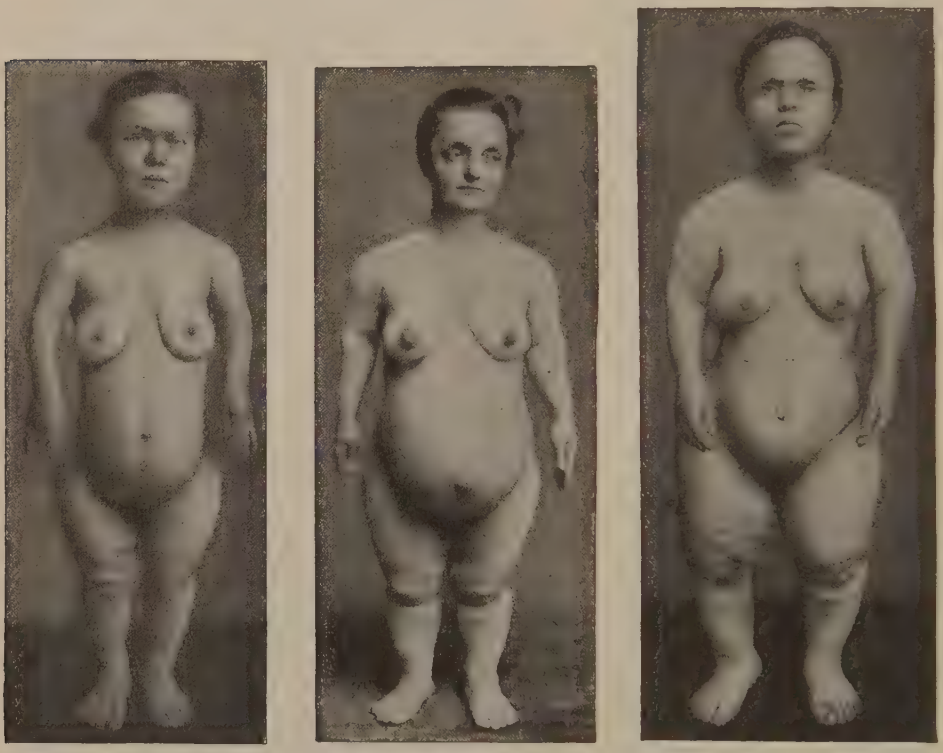
Abb. 66.

„Hypophysärer" Zwerg, 19 Jahre alt, 5 Kopflängen groß.
Entnommen: Beitrag von *Georg Peritz* in Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, herausgegeben von *Fr. Kraus* und *Th. Brugsch*, Bd. I, Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1919.

[1]) *L. Launoy* u. *Roy:* Rev. internat. méd. 1903; Etudes biologiques sur les géants. Paris 1904. — *Brissaud* u. *Meige:* Rev. neurol. 1101 (1904). — *Maranon:* Rev. neurol. **19**. 691 (1922).

soll nicht übersehen werden, daß der Beeinflussung des Wachstums beim jugendlichen Individuum ohne Zweifel nicht nur Störungen von seiten der Hypophyse zugrunde liegen, vielmehr wird sich der Ausfall der Keimdrüsen geltend machen. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß Vergrößerung eines Organes nicht ohne weiteres einer vermehrten Tätigkeit und im vorliegenden Falle einer Hyperinkretion gleich zu setzen ist. Es kommt ganz darauf an, wodurch die Zunahme an Gewebe bedingt ist. Es kann solches nicht vermehrt sein, und trotzdem eine Hyperinkretion stattfinden.

Abb. 67. Abb. 68. Abb. 69.



20 Jahre alt. Im 9. Monat der Gravidität. 39 Jahre alt.
Chondrodystrophie.

Entnommen: *Hermann. Zondek,* Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Julius Springer, Berlin 1922.

Es braucht nur die feine Einstellung eines Organes auf vorhandenen Bedarf an Inkretstoffen gestört zu sein. Es wird vielleicht in vermehrtem Maße gekuppeltes Inkret in Freiheit gesetzt, oder der Schwellenreiz für die Inkretüberführung in die Lymphe oder das Blut ist verschoben. Ein sonst unterschwelliger Reiz bedeutet vielleicht einen starken Anreiz, und es erfolgt Abgabe einer vielfach zu hohen Dosis an Inkretstoffen.

Gibt es nun auch Zustände, die man mit einer Minderfunktion der Hypophyse in Zusammenhang bringen kann? Das ist in der Tat der Fall. Es sei daran erinnert, daß nach Wegnahme des Vorderlappens

baldiger Stillstand des Wachstums unter Erhaltenbleiben eines kindlichen Zustandes festgestellt worden ist, wobei auch die Genitalorgane auf dieser Stufe verbleiben. Zugleich ergab sich zumeist ein ganz auffallender Fettansatz. Es gibt nun einen Zwergwuchs der mit guten Gründen auf ein Versagen des Vorderlappens der Hypophyse zurückgeführt wird[1]). Das Skelett bleibt auf einem kindlichen Entwicklungszustand stehen. Die Epiphysenfugen bleiben offen. Die Entwicklung der Genitalorgane bleibt zurück (Abb. 66). Oft ist die Haut atrophisch, schlaff und faltig. Vielfach wurde bei solchen Zwergen eine Erweiterung des Türkensattels gefunden und als Ursache das Auftreten einer Geschwulst, die dann die Hypophyse durch Druck in ihrer Entwicklung schädigte. Es sind auch Fälle von ganz plötzlichem Wachstumsstillstand beschrieben.

Fraglich ist, ob ein weiterer, angeborener Zustand, von *E. Kaufmann* Chondrodystrophie genannt, mit der Hypophyse zusammenhängt. Es mehren sich die Stimmen, die das vermuten. Bei der Chondrodystrophie vollzieht sich während der Entwicklung des Fötus eine schwere Wachstumsstörung am knorplig angelegten Skelett. Das Längenwachstum ist gestört. Es kommt zu Kurzgliedrigkeit (Mikromelie). Vgl. Abb. 67, 68, 69.

Im Anschluß an Veränderungen und insbesondere auch an Verletzungen der Hypophyse ist das Auftreten von Fettsucht[1]) beobachtet worden. Sie kann einen ganz außerordentlichen Umfang annehmen (vgl. Abb. 70, 71). Die Haut ist bei diesen Kranken auffallend trocken. Die Schweißsekretion ist herabgesetzt. Zumeist ist die Temperatur der Haut erniedrigt. Häufig finden sich Veränderungen an den Haaren und Nägeln. Charakteristisch für die „hypophysäre" Fettsucht ist das Stehenbleiben der Genitalentwicklung auf einem kindlichen Zustand. Die Geschlechtscharaktere sind infolgedessen mangelhaft oder gar nicht entwickelt. Wird ein Erwachsener von dieser Erkrankung betroffen, dann tritt Rückbildung in den Geschlechtsfunktionen ein: mangelhafter Geschlechtstrieb, unregelmäßige oder ganz aussetzende Menses. Man hat den gesamten Symptomenkomplex mit der Bezeichnung Dystrophia adiposo-genitalis umfaßt[2]). Zahlreiche Fälle dieser Krankheit zeigten bei der Sektion Veränderungen der Hypophyse, sei es, daß in dieser Geschwülste vorhanden waren, oder aber von außen durch solche ein Druck auf sie ausgeübt wurde. Besonders interessant sind Fälle der folgenden Art. Ganz normal entwickelte Personen zeigen nach Verletzung der Hypophyse (z. B. Schußverletzung) die Entstehung von Fettsucht. Der Grundumsatz ist bald herabgesetzt[3]), bald gesteigert gefunden worden.

Es drängt sich auch hier die Frage auf, ob die Fettsucht und die Hemmung der Keimdrüsenentwicklung auf eine gemeinsame Ursache zurück-

---

[1]) *R. Paltauf:* Der Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung. Wien 1891. — *H. Gilford:* The disorders of post natal growth and development. London 1911; Lancet. 587, 664 (1913). — *R. Burnier:* Presse méd. 973 (1911); Ann. of ophthalm. **21** (1912). — *A. Priesel:* Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **67**. 220 (1920). — *Max Berliner:* Klin. Wochenschr. **2**. 126 (1923). — [2]) *A. Fröhlich:* Wiener klin. Rundschau. (1901). — *P. E. Launois* und *M. Cléret:* Gaz. hôpit. Nr. 5 u. 7 (1910). — *Maranon:* Rev. neurol. **19**. 691 (1922). — *B. Veit:* Frankf. Z. f. Pathol. **28**. 1 (1922). — Vgl. auch zu den ganzen Problemen: *J. Camus* und *G. Roussy:* Rev. neurol. **29**. 622 (1922). — *W. Berblinger: Virchows* Archiv f. path. Anat. u. Physiol. **228**. 151 (1920). — *Kurt Gottlieb:* Ergebnisse der allgem. Path. u. path. Anat. **19**. 2. Abt. 575 (1921). — [3]) *M. Labbé, H. Stévenin* und *L. van Bogaert:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 1285 (1923).

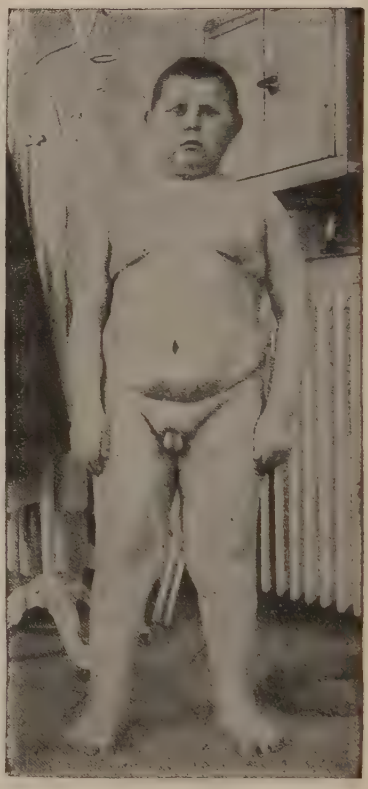
zuführen sind oder aber, ob die eine oder andere Erscheinung nur Folgezustand ist. Wir wissen, daß es nach Fortfall der Keimdrüsenfunktionen zu Fettsucht kommen kann. Umgekehrt ist bekannt, daß z. B. durch Mast die Funktionen der Keimdrüsen sehr stark im Sinne einer Minderfunktion beeinflußt werden können. Nun wird berichtet, daß das Auftreten der Fett-

Abb. 70.

14jähriger Kranker mit Dystrophia adiposo-genitalis.

Entnommen: *Hermann Zondek*, Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Julius Springer, Berlin 1923.

Abb. 71.



16jähriger Kranker mit zerebraler Form der Dystrophia adiposo-genitalis nach *Biedl*.

Entnommen: *A. Biedl*, Physiologie und Pathologie der Hypophyse. J. F. Bergmann, München-Wiesbaden 1923.

ablagerung der Hemmung der Keimdrüsenentwicklung vorausgehen kann. Ferner zeigt die Fettsucht der Kastraten, namentlich, wenn Jugendliche der Keimdrüsenfunktionen entbehren, in Entwicklung und Wachstum des Körpers in manchen Einzelheiten andere Erscheinungen als sie dem genannten Zustand eigen sind. Alles in allem darf vorläufig die Dystrophia adiposo-genitalis auf ein Versagen der Hypophyse zurückgeführt werden.

Es mag dahin gestellt bleiben, ob die Ausfallserscheinungen insbesondere auf eine Minderfunktion der Pars intermedia oder der Pars infundibularis mit Einschluß der Regio hypothalami zurückzuführen sind, oder aber, ob der Vorderlappen in Frage kommt.

Schließlich sei noch der schon S. 225 genannte Diabetes insipidus als ein Zustand genannt, der in enge Beziehung zur Hypophyse und zum Zwischenhirn gebracht worden ist.

Bevor wir den Versuch machen, die mit verschiedenen Methoden der Erforschung unter Hinzuziehung der Beobachtung an Menschen mit charakteristischen Störungen erhaltenen Ergebnisse zur Aufklärung der Funktionen der Hypophyse zu verwerten, sei noch ausdrücklich betont, daß wohl vorübergehend die Möglichkeit gegeben ist, daß das Versagen eines bestimmten Organes sich in bestimmten Ausfallserscheinungen auswirkt. Sehr bald kommt es jedoch dann zum Versagen anderer Gewebsarten, das nun seinerseits dem Krankheitsbild eine besondere Note gibt. Es ist viel Mühe und auch recht viel Phantasie aufgewandt worden, um in die sogenannten pluriglandulären Störungen ein System hineinzubringen. Wir müssen jedoch offen gestehen, daß uns in vieler Hinsicht die Grundlagen für eine Entwirrung der verschiedenartigen Erscheinungsformen fehlen. Gewiß spielt bei der Akromegalie oft die Schilddrüse eine Rolle, ja es kann zu ganz ausgeprägten myxomatösen Erscheinungen kommen. Auch eine Kombination von Akromegalie und Morbus Basedowii ist beobachtet (vgl. Abb. 72). In anderen Fällen sind wieder andere Organe beteiligt. Mancher Fall ist durch eine gründliche Sektion gut belegt, bei vielen fehlt jedoch jeder exakte Nachweis der angenommenen Verkettung einer Reihe von gestörten Organen. Es liegt hier noch ein weites Feld der Forschung vor uns. So mannigfaltig die Individuen jeder Art und insbesondere beim genus Mensch sind, so mannigfaltig äußern sich auch die Folgeerscheinungen in manchen Einzelheiten nach dem Ausfall von Funktionen bestimmter Organe. Bedeutungsvoll ist, daß über gewisse individuelle Erscheinungen hinweg bei umfassenderen Störungen sich Typen herausbilden, die auffallend viele gemeinsame Züge aufweisen. Es trifft dies ganz besonders dann zu, wenn die Geschlechtsdrüsen die Geschlechtsmerkmale, die das Individuum in ganz besonderer Weise umprägen, nicht zur Entwicklung bringen, oder bereits vorhandene durch Versagen dieser Organe verwischt werden.

Abb. 72.

32jährige Kranke mit Akromegalie und Morbus Basedowii.
Entnommen: *H. Zondek*, Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Jul. Springer, Berlin 1923.

Blicken wir nun auf die geschilderten Beobachtungen am Menschen zurück, und ziehen wir Vergleiche mit den im Tierversuch erhaltenen Befunden, so ergeben sich manche Züge, die in gutem Einklang stehen. Es sei an das Zurückbleiben des Wachstums nach Fortnahme des Hypophysenvorderlappens und im Vergleich dazu an den Zwergwuchs erinnert. Es sei ferner auf das Zurückbleiben der Entwicklung der Geschlechtsdrüsen in beiden Fällen hingewiesen, ferner an die festgestellte Fettsucht. Endlich sei in Parallele gestellt die Steigerung des Wachstums durch parenterale Zufuhr von Hypophysenvorderlappen und der Gigantismus bzw. die Akromegalie.

Als erwiesen darf wohl betrachtet werden, daß der Hypophysenvorderlappen Einfluß auf das Wachstum des gesamten Organismus und insbesondere des Skelettes hat. Die Diskussion beginnt, sobald es sich darum handelt, abzugrenzen, welchem Hypophysenanteil die Einwirkung auf die Keimdrüsen zukommt und noch schwieriger wird die Beantwortung der Frage, welchem Gewebe die Stoffwechselwirkung, in deren Gefolge die Fettsucht auftritt, zukommt. Wir können zur Zeit diese Fragen nicht genau beantworten. Vor allem bleibt unentschieden, inwieweit Gehirnteile und vor allem das Gebiet des Hypothalamus mitwirken. Noch schwieriger ist eine klare Stellungnahme zu dem Problem der Wirkung von Hypophysenstoffen auf die glatte Muskulatur (Gefäß-, Dünndarm-, Blasen- und Uterusmuskulatur) und die Nieren- und Milchdrüsenzellen. Hier ist die Forschung noch mitten im Fluß. Wir wollen mit voller Absicht, solange nicht eindeutige Ergebnisse vorliegen, in der Zuteilung von Einzelfunktionen an die verschiedenen Hypophysenanteile zurückhaltend sein[1]).

[1]) Vgl. die eingehende Darstellung über das ganze Forschungsgebiet bei *A. Biedl:* Physiologie und Pathologie der Hypophyse. J. F. Bergmann, München-Wiesbaden 1922; vgl. über Pathologie der Hypophyse u. a. *Wilhelm Falta:* Die Erkrankungen der Blutdrüsen. J. Springer, Berlin 1919. — *Hermann Zondek:* Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. J. Springer, Berlin 1923. — *Georg Peritz:* Akromegalie und Gigantismus in: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten (herausgegeben von *Fr. Kraus* und *Th. Brugsch*. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien 1919). Bd. I. S. 627. — *Th. Brugsch:* Hypophysäre Fettsucht. Ebenda. S. 352. — *Georg Peritz:* Hypophysärer Zwergwuchs. Ebenda. S. 698. 1919.

Vorlesung 13.

Epiphyse. Nebennieren.

Die Hypophyse ist nicht das einzige, in inniger Beziehung zum Zentralnervensystem stehende Organ mit Drüsencharakter und Inkretbildung. Zwischen dem vorderen Vierhügelpaar liegt bei uns ein kleiner, abgeplatteter, annähernd dreiseitiger Körper mit nach vorn gerichteter Basis. Sein Gewicht beträgt etwa 0·2 *g* [1]). Er entstammt entwicklungsgeschichtlich dem embryonalen Zwischengehirn[2]). Dieses Organ, Zirbeldrüse, Epiphyse, Glandula pinealis genannt, hat schon sehr frühzeitig die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Schon *Galen* kannte es. Er nannte es Konarion. *Descartes* vermutete, daß in der Epiphyse die Seele mit dem Körper verknüpft sei! Auf ihre Funktion als Drüse weist ihr Bau. Sie ist durch Bindegewebe in verschieden große Läppchen getrennt. Diese enthalten in unregelmäßiger Anordnung Zellen, und zwar sind zu unterscheiden: Nervenzellen, Neurogliazellen und eigentliche Drüsenzellen. Die letzteren überwiegen stark. Sie sind groß und enthalten neben einem chromatinarmen Kern zahlreiche Granulationen. Es sind echte Inkretgranula mitochondrischer Natur festgestellt [3]). Man hat je nach dem Chromatingehalt des Kernes und der Färbbarkeit der Zellen mit sauren oder basischen Farbstoffen mehrere Zellarten unterschieden[4]). So lange wir mit den verschiedenen Zellformen nicht bestimmte Funktionen verknüpfen können, hat ihre Unterscheidung für uns vorläufig kein besonderes Interesse. Als Bahnen zur Fortführung des Inkretes sind Blutkapillaren angesprochen worden[5]). Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß es in perizelluläre Räume übertritt[6]) und von hier im interlobären Bindegewebe zur Epithelschicht des Plexus chorioideus hingeleitet wird. Vielleicht liegen die Verhältnisse ähnlich, wie bei der Hypophyse, bei der unzweifelhaft Inkretstoffe in die Zerebrospinalflüssigkeit übergehen. Viel-

[1]) *G. Cutore:* Arch. ital. anat. **8**. 402, 599 (1910). — [2]) *O. Marburg:* Arbeiten aus dem neurol. Institute der Wiener Univ. **17**. (1909); Ergebnisse der inneren Med. **10**. 146 (1912); Arb. a. d. neurol. Institut Wien. **23**. 1 (1920). — *F. Hochstetter:* Anat. Anzeiger. **54**. Ergänzungsbd. 193 (1921). — Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. 2. Teil, 1. Lief.: Die Entwicklung der Zirbeldrüse. Franz Deuticke, Wien u. Leipzig 1923. — [3]) *R. v. Volkmann:* Z. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **84**. 593 (1923). — [4]) Vgl. u. a. *K. H. Krabbe:* Anat. Hefte. **54**. (1916). — *H. Josephy:* Z. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **62**. 91 (1920). — *José M. Sacristán:* Ebenda. **69**. 142 (1921). — *H. E. Jordan:* Anat. rec. **22**. 275 (1921). — *F. H. Walter:* Ebenda. **74**. 314 (1922). — *H. J. Arndt:* Anat. Anzeiger. **56**. 290 (1923). — [5]) *Illing:* In.-Diss. Leipzig 1910. — [6]) *P. Loewy:* Arbeiten aus dem neurol. Institut Wien. **20**. 130 (1912).

leicht kommt den Plexus chorioidei bei der Aufnahme und Weiterleitung der Inkretstoffe eine bestimmte Bedeutung zu. Die Plexus selbst stehen vielleicht mit ihrem Gefäßsystem und ihren Zellen unter dem Einfluß von Inkretstoffen aus Hypo- und Epiphyse. Die Bildung und Abgabe der Zerebrospinalflüssigkeit unterliegt ohne Zweifel feinsten Regulationen.

Die Zirbeldrüse wächst beim Menschen in der Hauptsache in den ersten Jahren. Etwa im siebenten Lebensjahr hat sie ihre höchste Entwicklung erreicht. Es erfolgt dann eine Art von Involution unter Abnahme der Drüsenzellen und Zunahme des Gliagewebes. Bei diesen Vorgängen des Abbaus von Zellen erfolgt Ablagerung von kohlensaurem und phosporsaurem Kalk und Magnesium. Zugleich bilden sich eigenartige, konzentrisch gebaute, oft maulbeerförmig angeordnete Konkremente, genannt Corpora arenacea, Acervulus, Hirnsand, aus. Ein Teil der Drüsenzellen bleibt während des ganzen Lebens erhalten. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Epiphyse während der Schwangerschaft Veränderungen aufweist. So zeigt sie z. B. bei der virginellen Katze eine spitzig kegelförmige Gestalt. Am Ende der Gravidität wird diese mehr kugelförmig. Nach erfolgter Geburt kehrt die Kegelform wieder.

Beziehungen der Zirbeldrüse zu den Geschlechtsdrüsen wurden von verschiedenen Beobachtungen aus erschlossen. Es wurde festgestellt, daß nach Wegnahme der letzteren bei jugendlichen Tieren die Epiphyse verkümmert[1]). Größtes Aufsehen erweckten Fälle von Geschwülsten in der Epiphyse, die mit ganz bestimmten, immer wiederkehrenden Erscheinungen verknüpft waren. Sie sind es, die vor allem die Ansichten über die Bedeutung der Zirbeldrüse in ganz bestimmte Bahnen lenkten. Es wurden Individuen beobachtet, bei denen vor dem siebenten Lebensjahre — also vor der Zeit der Involution der Zirbeldrüse — ein auffallend starkes Längenwachstum unter gleichzeitiger Entwicklung von sonst erst zur Zeit der Pubertät sich einstellenden, unter dem Einfluß der Geschlechtsdrüsen stehenden Erscheinungen eintrat[2]). Die Scham-, Achselhöhlen- und Barthaare entwickelten sich. Vielfach wurde eine tiefe Stimme beobachtet. Bei weiblichen Individuen bilden sich die Mammae aus. Es kommt zur Menstruation. Dabei bleiben die Geschlechtsdrüsen meistens klein und auch die äußeren Genitalien sind zumeist nicht entsprechend der Ausbildung der Geschlechtsmerkmale entwickelt. Mit dieser geschlechtlichen Frühreife ist eine dem Lebensalter weit voraus eilende geistige Entwicklung verknüpft. Zumeist wird auch der ganze Charakter der Kinder tief beeinflußt. In einigen Fällen trat Fettsucht auf[3]).

Es ist sehr bemerkenswert, daß in der größten Zahl der geschilderten Fälle — man hat für den ganzen Zustand den Ausdruck Makrogenitosomia praecox geprägt[4]) — Teratome in der Epiphyse gefunden worden sind. Es ist die Frage aufgetaucht, ob die eben geschilderten

---

[1]) *P. Biach* u. *E. Hulles:* Wiener klin. Wochenschr. Nr. 10 (1912). — Keinen Einfluß fand *U. Sarteschi:* Pathologica. **5**. 707 (1913). — [2]) Vgl. u. a. *C. Ogle:* Transact. path. soc. London. **50**. (1899). — *R. Oestreich* u. *Slavyk: Virchows* Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **157**. 475 (1899). — *v. Frankl-Hochwart:* Deutsche Z. f. Nervenheilkunde. **37**. 455 (1909). — *F. Raymond* u. *H. Claude:* Bull. de l'acad. de méd. Nr. 10 (1910). — *A. Fein:* Münchner med. Wochenschr. **70**. 772 (1923). — [3]) *Karl Löwenthal:* Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allgem. Path. **67**. 207 (1920). — [4]) *G. B. Pellizzi:* Riv. ital. neuropatol. **3**. 193 (1910).

Symptome nicht durch diese bedingt sein könnten. Es wäre denkbar, daß von dem embryonalen Gewebe der Teratome aus Produkte in den Kreislauf gelangen, die auf die Keimdrüsen im Sinne einer Entwicklungssteigerung einwirken[1]).

Erhält man gleiche oder doch ähnliche Erscheinungen, wenn die Epiphyse aus einem normalen Organismus entfernt wird? Die Wegnahme der Zirbeldrüse erfordert einen tiefen Eingriff. Sie ist wiederholt ausgeführt worden, und es ist auch nach vielen Mißerfolgen gelungen, die operierten Tiere am Leben zu erhalten[2]). Junge Tiere, z. B. Hühner und Hähne, ohne Epiphyse zeigen zunächst gehemmtes Wachstum. Sie bleiben kleiner als gleichalterige Tiere, um jedoch nach einiger Zeit diese im Wachstum und in der Geschlechtsentwicklung zu überholen. Die Geschlechtsreife tritt bedeutend früher ein. Die Geschlechtsdrüsen zirbeldrüsenloser Hühner und Hähne zeigten alle Zeichen einer starken Tätigkeit. Erwähnt sei noch, daß Kaulquappen, denen die Epiphyse zerstört war, sich schneller entwickelten[3]).

Auf Grund der Beobachtungen, wonach nach vollständiger Entfernung der Zirbeldrüse Wachstum und Gesamtentwicklung des Organismus, beherrscht von einer frühzeitig einsetzenden Funktion der Geschlechtsdrüsen, gesteigert sind und der Feststellung, daß das Auftreten von Geschwülsten in der Epiphyse entsprechende Wirkungen zur Folge hat, ist die Ansicht ausgesprochen worden, daß die Epiphyse die Funktion habe, die Entwicklung der Keimdrüsen hintanzuhalten. Fehlt die Hemmung durch sie, dann kommt es zu einer lebhaften Tätigkeit jener Zellen der Keimdrüsen, deren Inkrete zur Entfaltung der Geschlechtscharaktere führen. Auf Grund der geschilderten Tierversuche erscheint die Annahme, daß bei Teratombildungen diese für sich allein den Anlaß zur Frühreife geben könnten, widerlegt. Es sei jedoch nicht verschwiegen, daß auch die Ansicht verteidigt wird, daß die Epiphyse die Entwicklung der Geschlechtsdrüse im Sinne einer Förderung beeinflusse[4]). Vielleicht erklären sich die noch vorhandenen, sich vorläufig widersprechenden Angaben dadurch, daß die Zirbeldrüse, Wachstum und geschlechtliche Entwicklung hemmende und fördernde Stoffe liefert[5]). Möglicherweise ist auch eine Zusammenarbeit mit der Hypophyse zu wenig beachtet worden. Schließlich sei noch erwähnt, daß manche Forscher der Epiphyse jede inkretorische Wirkung absprechen[6]) und die Meinung vertreten, sie erfülle nur mechanische Funktionen und habe die Aufgabe, den intrakraniellen Druck zu regulieren[7]).

Überblicken wir alles, was an Beobachtungen über die Funktionen der Epiphyse vorliegt, so läßt sich ein abschließendes Urteil über diese nicht abgeben. Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen stehen wohl fest.

---

[1]) *M. Askanazy:* Frankfurter Z. f. Pathol. **24**. 58 (1920). — *Berblinger: Virchows* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**. 144 (1922). — [2]) *C. Foa:* Pathologica. Riv. quindicinale. **4**. Nr. 90 (1912); Arch. ital. de biol. **61**. 79 (1914). — *Y. Izawa:* Americ. J. of the med. sciences. **166**. 185 (1923). — Keinen Einfluß der Entfernung der Zirbeldrüse fanden *W. Kolmer* u. *R. Löwy: Pflügers* Arch. **196**. 1 (1922). — [3]) *Leo Adler:* A. f. Entwicklungsmechanik. **40**. 18 (1914). — [4]) *C. J. Urechia* u. *A. Grigoriu:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 815 (1922). — [5]) Vgl. u. a. *F. K. Walter:* Z. f. die ges. Neur. u. Psych. **83**. 411 (1923). — [6]) Vgl. z. B. *W. E. Dandy:* J. of experim. med. XXII. 237 (1916). — [7]) *Sven Zandrén:* Acta med. scand. **54**. 323 (1921). — Vgl. hierzu *W. Berblinger: Virchows* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 38 (1920).

Ebenso erscheint die Annahme eines Einflusses auf das Wachstum und insbesondere auf das Skelett gesichert, und zwar tritt in beiden Fällen eine hemmende Komponente in den Vordergrund. Es stehen noch eine ganze Reihe von Versuchen aus, die eine Aufklärung über die Funktionen der Epiphyse bringen könnten. Vor allem fehlt — aus naheliegenden Gründen — der Implantationsversuch. Er vermag den Beweis, daß bestimmte Ausfallerscheinungen auf das Fehlen eines Organes zurückzuführen sind, zu sichern. Es fehlen auch noch eindeutige Versuche über enterale und parentale Zufuhr von Epiphysensubstanz[1]). Bei Organen, die eine Periode der vollen Entwicklung und eine Involution zeigen, muß bei Untersuchungen der erwähnten Art auf den Funktionszustand des zu verabreichenden Materiales Rücksicht genommen werden.

Wir haben nun eine ganze Reihe von Organen kennen gelernt, die durch Abgabe von Stoffen an das Blut bestimmte Vorgänge im Organismus beeinflussen. Wiederholt stießen wir auf Beobachtungen, die es wahrscheinlich machen, daß ein und derselbe Prozeß im Sinne einer Förderung und einer Hemmung beeinflußt wird. Manche Feststellungen weisen ferner darauf hin, daß von verschiedenen Organen ausgesandte Stoffe sich in ihrer Wirkung verstärken können. Man hat von Antagonisten und Synergisten gesprochen. Unter der ersteren Bezeichnung versteht man Stoffe, die einen entgegengesetzten Erfolg entfalten. Die Synergisten bringen den gleichen Einfluß hervor, vielfach erhöhen sie in gemeinsamer Wirkung den Erfolg. Je tiefer man in das Wesen der Wirkung aller jener Stoffe eingedrungen ist, die bestimmte biologische Einflüsse entfalten, um so mehr hat man erkannt, daß ein gleicher oder entgegengesetzter Erfolg noch lange nicht bedeutet, daß der Angriff der Stoffe an der gleichen Stelle stattgefunden hat. Es kann z. B. ein Stoff lähmend wirken und ein anderer erregend. Wir dürfen diese beiden Stoffe nur dann als „wahre" Antagonisten betrachten, wenn sie an derselben Stelle ihren Einfluß geltend machen, also z. B. auf ein bestimmtes Nervensystem lähmend oder erregend einwirken. Nun haben wir wiederholt — es sei z. B. an den Magendarmkanal erinnert — erfahren, daß zu einem Organ Nervenfasern verlaufen, bei deren Reizung Hemmung bestimmter Vorgänge, z. B. einer Bewegung, eintritt. Reizung anderer beschleunigt diese. Nun kann ein Stoff dadurch eine eben vorhandene Muskelleistung beschleunigen, daß er den Hemmungsnerv ausschaltet. Die „Bremse" ist entfernt, und nun entfalten die erregenden Fasern allein ihre Wirkung. Es kann ein bestimmtes Produkt jedoch die gleiche Wirkung hervorbringen, wenn es erregend auf jene Fasern einwirkt, die im Sinne einer Beschleunigung wirken. Im vorliegenden Falle hätten wir nur scheinbare Synergisten vor uns. Ebenso können entgegengesetzte Wirkungen dadurch zustande kommen, daß entgegengesetzt wirkende Nerven entsprechend beeinflußt werden. In diesem Falle dürfen wir streng genommen den Ausdruck Antagonisten nicht verwenden. Diese Hinweise zeigen, wie schwer es ist, die Zusammenarbeit verschiedener Inkretionsorgane richtig einzuschätzen. Zumeist haben wir es bei den Versuchen nicht mit chemisch reinen Verbindungen zu

[1]) *F. Groebbels* u. *E. Kuhn:* Z. f. Biol. **78**. 1 (1923). — *Carey Pratt Mac Cord:* Trans. of the americ. gynaec. soc. 41 (1917).

tun. Wir arbeiten mit Gemischen, die in sich bestimmte Wirkungen steigernde und hemmende Produkte enthalten können. Sind wir im Besitz von reinen Inkretstoffen, dann ergeben sich neue Schwierigkeiten, indem das fundamental wichtige Problem auftaucht, ob ein bestimmter Stoff jemals für sich allein zur Geltung kommt, oder ob nicht vielmehr die Aussendung eines bestimmten Inkretstoffes stets mit derjenigen anderer verknüpft ist. Ferner werden vielleicht stets Begleitstoffe mitgegeben, die von Einfluß bei der Entfaltung einer bestimmten Wirkung sind. Diese großen Schwierigkeiten in der Deutung von Inkretwirkungen sind es, die uns vorläufig abhalten, all den vermuteten Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Inkretionsorganen nachzugehen, und insbesondere in jedem Einzelfalle den Zusammenhang der beobachteten Wirkung zu erörtern. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Forschung über die Bedeutung eines Organes für den Organismus durch allzu voreilige Schlußfolgerungen wiederholt in unrichtige Bahnen gedrängt worden ist. In besonders hohem Grade werden wir uns der großen Lücken der Forschung bewußt, wenn wir den Versuch unternehmen, ein weiteres Organ in seinen Leistungen im Gesamthaushalt des Organismus zu verstehen. Es sind dies die Nebennieren. Fast unübersehbar groß ist die Zahl der diesem Organ gewidmeten Forschungen, und dennoch hält es gerade bei ihm schwer, eine auf eindeutige Versuche unter biologischen Bedingungen gestützte Darlegung seiner Funktionen zu geben.

Die Nebenniere, Glandula suprarenalis, hat das Interesse zahlreicher Forscher schon seit langer Zeit gefesselt, ist doch schon ihre Bildung aus zwei ganz verschiedenen Gewebsarten von höchstem Interesse. Bei uns ist sie der Niere kopfwärts aufgelagert. Während des ersten Lebensjahres sinkt das Gewicht der Nebenniere etwas. Wahrscheinlich kommt darin die Involution der der Markschicht benachbarten Zellschicht der Rinde zum Ausdruck. Es folgt dann eine Zunahme der Markschicht, und auch die mittlere Rindenschicht zeigt eine ganz wesentliche Vermehrung [1]). Das Gewicht der Nebenniere steigt dann vom 1. — 2. Lebensjahr wieder an, um vom 21.—30. Jahr an das ganze Leben hindurch annähernd auf der gleichen Höhe zu bleiben. Die Nebenniere wiegt beim Erwachsenen etwa 10 *g* [2]). Auf der Schnittfläche erkennt man sofort zwei verschiedene Schichten. Sie sind als Rinden- und Markschicht unterschieden worden.

Die Rindenschicht der Nebenniere ist epithelialer Natur und stammt vom Zwischennierensystem (Interrenalsystem) ab. Mit ihr ist die Markschicht zu einem Organ vereinigt. Bei den niederen Wirbeltieren, den Fischen z. B., finden wir beide Gewebe getrennt. Je höher wir in der Wirbeltierreihe aufsteigen, um so inniger vereinigen sich die beiden genannten Gewebsarten. Die Marksubstanz sieht dunkel, die Rindenschicht hell aus. Von einer derben Kapsel aus ziehen in das Innere des Organes Bindegewebsepten, in denen Gefäße und Nerven verlaufen. Sie dringen radiär bis zur Markschicht vor und lassen an deren Grenze feine Faserteile in diese einstrahlen. In den Bindegewebsröhren sind in der

---

[1]) *A. Camillo:* Osp. magg. Milano. B. 8. 162 (1920). — [2]) *M. Goldzieher:* Die Nebenniere. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1911. — Vgl. auch *Bertel Bager:* Upsala Läkare f. förhandl. 23. 48 (1917).

Rindenschicht die Zellen des Parenchyms eingelagert. Sie bilden solide Stränge. Durch die Art ihrer Anordnung erzeugen sie den Eindruck einer dreifachen Schichtung der Rindenzone. Direkt unter der Kapsel finden sich rundliche Zellnester (Zona glomerulosa), an sie schließen sich radiär angeordnete Zellgruppen (Zona fasciculata) an. Gegen die Markschicht zu bilden die Zellstränge ein Netzwerk (Zona reticularis). Bei uns ist die erstere Zone gut entwickelt und mittels Bindegewebe gegen die folgende Schicht abgegrenzt. Die Zona fasciculata enthält längliche, polyëdrische Zellen mit netzmaschigem Protoplasma, in dessen Maschen besonders zahlreiche Lipoidkörnchen eingeschlossen sind. Auch die übrigen Zellen der Rindenschicht enthalten solche. In der dem Mark benachbarten Schicht sind Zellen mit dichterem Protoplasma enthalten. Sie zeichnen sich durch eine ausgesprochene Affinität zu bestimmten Farbstoffen aus. In den Zellen finden sich auch Pigmentkörnchen.

Die Lipoidkörnchen der Zellen der Rindenschicht sind nicht einheitlicher Natur. Ein Teil davon ist einfach und ein Teil doppelbrechend. Die letzteren stellen Cholesterinester[1]) dar. Von großem Interesse ist der Nachweis von Mitochondrien[2]). Ferner sind ständig Mitosen als Zeichen von Zellneubildung zu sehen. Endlich sei noch erwähnt, daß namentlich in den Zellen der Zona reticularis Farbstoffe, wie Karotin, Xanthophyll, anzutreffen sind[3]), die dem Pflanzenreich entstammen[4]) und mit der Nahrung in den Körper gelangen.

Wenn auch die Zellen der Nebennierenrinde morphologisch in der Art ihrer Anordnung und zum Teil auch in ihrem Aussehen und ihrem Inhalt Unterschiede zeigen, so spricht doch vieles für eine biologische Einheit aller Rindenzellen.

Die Marksubstanz der Nebenniere stammt vom N. sympathicus ab. Sie gehört zum Adrenalsystem und stellt den größten bleibenden Komplex eines in der Fötalzeit für das ganze Gebiet des sympathischen Nervensystems charakteristischen Gewebes dar. Es steht mit den sympathischen Ganglien in Beziehung. Bis auf einige Zellnester, deren Verteilung aber wechselnd ist, wird das eigenartige Gewebe im Laufe der Entwicklung zurückgebildet. Diese Zellnester, Paraganglien genannt, zeigen gleiche Eigenschaften wie die Marksubstanz der Nebenniere. Diese ist sehr weich. Sie enthält untereinander netzförmig verbundene Zellstränge und Zellbalken. Zwischen ihnen verlaufen zahlreiche, weite Blutgefäße. Die Zellen des Markes sind unregelmäßig, polyëdrisch oder zylindrisch. Ihr Zellinhalt ist dadurch charakterisiert, daß er durch Chromsalze intensiv gelbbraun gefärbt wird. Ferner färbt sich die Marksubstanz mit Eisenchlorid grün. Es werden ferner Silbersalze stark reduziert. Wir wissen jetzt, daß die erwähnte Reaktion auf Adrenalin (und vielleicht verwandte Substanzen) zurückzuführen ist. Die Marksubstanz und damit das ganze dem Adrenalsystem angehörende Gewebe hat infolge der erwähnten Eigenschaft, sich mit Chromsalzen so intensiv zu färben, den Namen chromaffines Gewebe erhalten[5]).

---

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XII. — [2]) *P. Mulon:* C. r. de la soc. de biol. **69**. 872, 917 (1910). Weitere zahlreiche Arbeiten über die Histologie der Nebenniere ebenda 1902 bis 1914. — [3]) *M. G. Findlay:* J. of pathol. u. bact. **23**. 483 (1920). — [4]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXXIII. — [5]) *A. Kohn:* Anat. Anzeiger. **15**. 293 (1899); Prager med. Wochenschrift. 1902.

Es sind auch in den Markzellen Mitochondrien in Form kurzer Stäbchen und rundlicher Körnchen nachgewiesen worden [1]). Es ist nun beobachtet worden, wie die „chromaffine" Substanz die Zellen verläßt und in die Blutbahn eintritt [2]). Sie ist in dieser mittels der Chromreaktion erkennbar. Gleichzeitig fällt diese nun mit dem Protoplasma, aus dem die Inkretion erfolgt ist, negativ aus.

Sehr wichtig ist das Verhalten des Blutkreislaufes in der Nebenniere [3]). Die Blut zuführenden Arterien bilden zum Teil in der Kapsel ein oberflächliches Kapillarnetz, das direkt in Kapselvenen übergeht. Zum größten Teil durchdringen sie die ganze Rinde und gehen in der Marksubstanz in Kapillaren über, die im Sinus münden. Von hier aus sammelt sich das Blut in der Vena centralis und verläßt hierauf durch die Vena suprarenalis die Nebenniere. Diese besitzt eine auffallend starke Muskulatur [4]), mit Hilfe derer vielleicht bei besonderen Anlässen adrenalinhaltiges Blut in den Kreislauf getrieben werden kann. Es sei noch der interessanten Beobachtung gedacht, daß die Blutgefäße der Nebenniere gegen Adrenalin hochgradig unempfindlich sind [5]). Reichlich vertreten sind auch Lymphbahnen und Nerven. Die letzteren entstammen dem Ganglion coeliacum, dem Plexus phrenicus und renalis. Sie bilden in der Rinde einen die Zellbalken umspinnenden Plexus und einen zweiten in der Marksubstanz. In diesem Plexus finden sich viele Ganglienzellen. Es lassen sich zu jeder Markzelle Nervenfasern verfolgen, die diese korbartig umspinnen. Sie endigen plattenförmig verbreitert direkt am Protoplasma der Zellen. In keinem Gewebe ist die Zahl der Nervenfasern so groß, wie in der Marksubstanz der Nebenniere!

Wir haben bereits der wichtigen Tatsache gedacht, daß im Organismus außerhalb der Nebenniere chromaffines Gewebe vorkommt. Vereinzelt trifft man auch auf kleine Organe, in denen, wie in dieser, Rinden- und Markschicht vereinigt sind. Endlich sind auch Gewebe angetroffen worden, die nur aus Rindensubstanz bestanden [6]). Diese Beobachtungen sind von großer Tragweite. Wir werden nämlich bald erfahren, daß bei der Erforschung der Bedeutung der Nebenniere für den Organismus der Exstirpationsversuch eine sehr große Rolle spielt. Seine Ergebnisse sind nicht einheitlich. Es spricht sehr vieles dafür, daß bei dem außerordentlich großen Wechsel in dem Vorkommen der eben angeführten Nebennierenanteile bald mehr, bald weniger funktionierendes Nebennierengewebe außerhalb des Hauptorganes vorhanden ist, und dadurch seine Wegnahme bald eine mehr oder weniger vollständige Ausschaltung der

---

[1]) *P. Mulon:* C. r. de la soc. de biol. **69**. 917 (1910). — *C. de Costa:* Archiv. de biol. **28**. 111 (1913). — [2]) *O. Stoerk* und *H. v. Haberer:* Archiv f. mikroskopische Anatomie. **72**. 481 (1908). — *W. Dewitzky: Zieglers* Beitrag z. path. Anat. **52** (1912). — [3]) *J. M. Flint:* John Hopkins hospit. rep. **9**. 153 (1900). — *A. S. Dogiel:* Archiv f. Anat. (u. Physiol.) 90 (1894). — *W. Kolmer:* Zbl. f. Physiol. **29**. 189 (1914). — [4]) *J. Peindaric:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 958 (1920). — *Rudolf Maresch:* Wiener klin. Wsch. **34**. 44 (1921). — [5]) *T. Masuda:* Acta scholae med. univ. imp. Kioto. **5**. 57 (1921). — *E. Hallion:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 146 (1921). — *G. L. Schkawera* u. *A. J. Kusnetzow:* Z. f. d. ges. exp. Med. **38**. 37 (1923). — *K. Takenaga: Pflügers* Archiv. **205**. 284 (1924). — Vgl. hierzu auch *E. Wertheimer: Pflügers* Archiv. **196**. 412 (1922). Er beobachtete, daß die Nebennierengefäße sich unter dem Einfluß von Adrenalin erweitern. — [6]) Vgl. hierzu *H. Poll:* Nebenniere. Enzyklopädie der mikrosk. Technik. **2**. 920 (1903). — Vgl. auch *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. S. 406 ff.

Funktionen des Interrenal- und Adrenalsystems oder auch nur eines dieser Systeme bedeutet. Bei keinem anderen Organ liegen in dieser Hinsicht die Verhältnisse so verwickelt, wie bei der Nebenniere. Schon der Umstand, daß nach Entfernung einer Nebenniere Hypertrophie der anderen und Vergrößerung von etwa vorhandenen Glandulae aberrantes und von für sich vorkommendem chromaffinem und Rindengewebe beobachtet worden ist[1]), und das gleiche mit den außerhalb der Nebennieren vorkommenden Anteilen des Interrenal- und Adrenalsystems bei doppelseitiger Nebennierenexstirpation der Fall sein kann, zeigt, daß in jedem Falle der Wegnahme von Nebennierensubstanz die Frage des Ersatzes auftritt. Es ist bei der großen Variabilität der verbleibenden Gesamtanlage des Adrenalsystems und den Zufälligkeiten der Ausbildung von abirrenden Gesamtdrüsen und Interrenalgeweben wohl kein Tier selbst der gleichen Art vollständig mit einem anderen Individuum vergleichbar. Waren bei den anderen Inkretionsorganen Glandulae aberrantes etwas Mögliches, jedoch nicht Regelmäßiges, so gehören die genannten Gewebe zu den immer vorhandenen. Eine morphologisch vollkommene Entfernung des Adrenalsystems ist undurchführbar. Das gleiche gilt vielleicht auch für das Interrenalsystem. Fraglich bleibt, ob jedes Adrenal- und Interrenalgewebe funktionstüchtig ist. Ferner entsteht das Problem, ob die außerhalb der Nebenniere liegenden Gewebe, wie z. B. die Paraganglien, neben dieser in Tätigkeit sind, oder aber nur einspringen, wenn besondere Ansprüche gestellt werden, oder das Hauptorgan mehr oder weniger vollständig versagt. Endlich wollen wir nicht verschweigen, daß die Möglichkeit der Beeinflussung benachbarter sympathischer Ganglien durch die Paraganglien besteht. Leider klaffen hier große Lücken. Interrenal- und Adrenalsystem sind wohl gründlich anatomisch durchforscht, jedoch fehlt es noch an Arbeiten über die biologische Bedeutung der ganzen außerhalb der Nebennieren liegenden Systeme.

Es sei ein Beispiel in dieser Richtung angeführt. Allgemein wird ein ganz kleines, an der Bifurkationsstelle der Carotis communis gelegenes Organ, genannt Karotisdrüse, Ganglion intercaroticum bzw. Glandula carotica oder neutraler Glomus caroticum, als Paraganglion angesehen. Es ist deshalb auch der Name Paraganglion intercaroticum geprägt worden. Wegleitend war der Befund chromaffiner Zellen in diesem Organ[2]). Jedoch ist ihre Zahl klein. Sie können auch vollkommen fehlen[3]). Im letzteren Falle kann die sogenannte Karotisdrüse sicherlich nicht für Adrenalgewebe einspringen, wenn nicht die Möglichkeit erhalten bleibt, daß sich „chromaffines" Gewebe herstellt. In dieser Richtung fehlen ausreichende Untersuchungen. Die Karotisdrüse ist wiederholt exstirpiert worden, um ihre Funktionen kennen zu lernen. Die Berichte lauten sehr verschieden. Es rührt dies wohl zum Teil von zu kurzer Beobachtungszeit her[4]). In den ersten sechs Wochen wurden keine besonderen Erscheinungen festgestellt. Dann begannen die Tiere (junge

[1]) Vgl. *H. Stilling: Virchows* Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **109**. 324 (1887); **118**. 1 (1889). — [2]) *H. Stilling:* Recueil inaug. Lausanne 1892. — *A. Kohn:* Arch. f. Anat. (u. Physiol.). 56 (1900). — [3]) *J. G. Mönckeberg: Zieglers* Beitr. z. path. Anat. 38 (1905). — *G. Vassale:* Pathologica. **3**. Nr. 70 (1911); Arch. ital. de biol. **57**. 113 (1912). — *Zoltán Aszódi* und *L. Paunz:* Biochem. Z. **136**. 159 (1923). — [4]) *Betke: Bruns'* Beitr. zur klin. Chir. **95** (1915). — *Paul Schmidt:* Zentralbl. f. Herz- und Gefäßkrankheiten. **14**. Nr. 21 (1922). — *Werner Fischer:* Z. f. die ges. exper. Med. **39**. 477 (1924).

Katzen) mehr und mehr Ausfallserscheinungen zu zeigen. Die Munterkeit ließ nach. Die Tiere spielten immer weniger. Die Freßlust ging zurück. Es setzte dann Haarausfall ein. Die Tiere schonten die Extremitäten. Das Wachstum blieb zurück, ebenso war die Dentition verzögert. Mit zunehmender Kachexie erfolgte dann der Tod. Bei der Sektion wurde der folgende Befund erhoben: atrophische Milz, poröse Knochen mit geringem Kalkgehalt. Die Knochenknorpelfugen waren verbreitert und zeigten unregelmäßige Verkalkungszonen. Nach diesen Feststellungen müßte man die so kleine Karotisdrüse als bedeutungsvolles Organ ansprechen. Weitere Forschungen müssen zeigen, ob eine primäre Einwirkung von seiten dieses Organes auf das Wachstum usw. statthat, oder aber, ob die beobachteten Ausfallserscheinungen anderen Organen mit Inkretion zur Last fallen. Auffallend ist die sehr lange Latenzzeit.

In diesem Zusammenhange sei kurz des Steißknötchens, Glomus coccygeum, gedacht. Es findet sich als rötlich-gelber, kleinerbsengroßer Körper an der Steißbeinspitze und hängt an den Endverzweigungen der Arteria sacralis media. Auch das Steißbeinknötchen wurde eine zeitlang den Paraganglien hinzugerechnet. Es konnten jedoch in keiner Periode seiner Entwicklung chromaffine Zellen in ihm aufgefunden werden. Es ist ferner auch nicht geglückt, ihm besondere Funktionen zuzuerkennen[1]).

Kehren wir zurück zur Nebenniere! Ihr ganzer Bau ist voller Geheimnisse! Sie lockten schon seit recht langer Zeit zur Entschleierung! Schon im Jahre 1716 stellte die Académie des Sciences in Bordeaux eine Preisfrage über die Bedeutung der Nebennieren. Sie blieb unbeantwortet! Erst als im Jahre 1855 *Thomas Addison* eine mit ganz eigenartigen Symptomen verknüpfte Krankheit beschrieb[2]), bei der er regelmäßig ausgedehnte Zerstörungen (zumeist tuberkulöser Natur) der Nebennieren fand, entstand die Meinung, daß es sich bei diesem Organ um ein lebenswichtiges Gewebe handle. Der Bann war gebrochen, und in der Folgezeit entstand eine kaum mehr übersehbare Literatur über die Funktionen der Nebennieren. Im Mittelpunkt der Forschung blieb zunächst der Versuch, durch Entfernung oder doch weitgehende Zerstörung der Nebennieren den Symptomenkomplex jener Krankheit hervorzurufen, die *Addison* beschrieben, und die ihm zu Ehren den Namen Morbus Addisonii erhalten hat. Ihre wesentlichsten Erscheinungen sind: allgemeine Schwäche, Mattigkeit und Apathie, bronzefarbene Verfärbung der Haut und der Schleimhäute, soweit Lichteinwirkungen auf diese stattfinden, Anämie, Störungen von seiten des Darmkanales. Die Herztätigkeit ist herabgesetzt, der Blutdruck ist niedrig. Schließlich kommt es im Endstadium der Krankheit oft zu unstillbaren Diarrhöen, zu Koma und Krämpfen. Häufig bildet sich eine ausgesprochene Kachexie aus. Besonders auffallend und frühzeitig in Erscheinung tretend sind die Muskelschwäche und die leichte Ermüdbarkeit (muskuläre Asthenie und Adynamie). Hervorgehoben sei noch die starke Abmagerung.

Wir wollen uns hier nicht mit der Frage beschäftigen, ob zum Zustandekommen der Symptome der Morbus Addisonii nur eine Störung der Nebenniere in Frage kommt, und inwieweit das Interrenal- und Ad-

[1]) Vgl. u. a. *M. M. Pawlow* u. *B. A. Schazillo:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **99**. 1 (1924). — [2]) *Thomas Addison*: On the constitutionel and local effects of diseases of the suprarenal capsules. London 1855.

renalsystem besonders daran teil haben[1]), oder ob, was bei chronischen Organstörungen im Organismus wohl immer der Fall sein dürfte, auch andere Gewebe im Mitleidenschaft gezogen sind, und nunmehr ihrerseits Ausfallserscheinungen bedingen, uns genügt, daß ohne jeden Zweifel die Glandulae suprarenales beteiligt sind, und zwar in der Form des Versagens ihrer Funktionen. Wir möchten bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß der Morphologe nur in Fällen von Veränderungen von der Möglichkeit von Störungen sprechen kann, wobei zu berücksichtigen ist, daß bei schwersten Störungen immer noch normal funktionierendes Gewebe zugegen sein kann, das an und für sich unter Umständen ausreicht. um die gesamten Funktionen eines Organes zu vertreten. Es kann aber auch Gewebe vom morphologischen Standpunkt aus als vollkommen normal erscheinen und dennoch funktionell versagen. Man wird in jedem Falle in der Marksubstanz die Reaktion auf Anwesenheit von chromaffinem Gewebe bzw. von Adrenalin ausführen. Bei der Rindensubstanz läßt sich ihre Funktionstüchtigkeit zur Zeit nicht durch einfache Reaktionen erweisen. Es muß jedoch angestrebt werden, für jedes Gewebe Methoden ausfindig zu machen, die es ermöglichen, der morphologischen Untersuchung eine biologische an die Seite zu stellen. Gewiß werden dann manche Widersprüche sich als nur scheinbare erweisen.

Versuchen wir aus den bisher über die Nebennieren mitgeteilten Feststellungen uns ein Bild über ihre Bedeutung für den Organismus zu machen, so weisen die Beobachtungen am Menschen darauf hin, daß sie nach verschiedenen Richtungen sehr bedeutungsvolle Funktionen ausüben. Die morphologische Betrachtung gibt Fingerzeige, in welcher Art die Nebennieren ihre Aufgabe erfüllen. Wir stellten fest, daß in den Zellen der Marksubstanz bestimmte Substanzen gebildet werden, die lebhaft reduzierende Eigenschaften zeigen (chromaffine Substanz), und die an die Blutbahn abgegeben werden. Die Vena suprarenalis ist der Ausführungsgang für das Inkret der Marksubstanz der Nebennieren[2]). Wir hätten somit in diesem Organsystem ein Inkretionsorgan vor uns. Bei der Nebennierenrinde fehlen allerdings noch eindeutige Bilder für einen Übergang bestimmter Stoffe in das Blut, doch bestehen ausreichende Anhaltspunkte dafür, daß auch sie Inkrete hervorbringt.

Es ergibt sich auch hier die grundlegende Frage, ob die Funktion der Nebenniere an den Ort ihres Vorkommens und die damit gegebenen Verbindungen mit dem Blutgefäß- und vor allem dem Nervensystem gebunden ist. Hier mußten Transplantationsversuche eingreifen. Sie hatten jedoch zur Voraussetzung, daß bestimmte Ausfallserscheinungen sich geltend machen, wenn die Nebennieren fehlen. Wir wollen zunächst die nach ihrer Entfernung[3]) auftretenden Erscheinungen besprechen und dann die

---

[1]) Vgl. zu diesem Probleme u. a.: *J. Wiesel:* Z. f. Heilkunde. **24**. 257 (1903). — *A. Bittorff:* Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addisonii. Gustav Fischer, Jena 1908. — [2]) Es ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß das Adrenalin als Bahn den N. sympathicus benütze, doch erscheinen die für diese Ansicht beigebrachten Gründe wenig stichhaltig. Vgl. *L. Lichtwitz*: Archiv f. exper. Path. u. Pharm. **58**. 221 (1908). — *H. Tammann:* Z. f. d. ges. exp. Med. **40**. 361 (1924). — [3]) Die ersten Versuche über Nebennierenexstirpation liegen schon recht weit zurück. Vgl. z. B. *Brown-Séquard:* C. r. de l'Acad. des scienc. **43**. 422, 542 (1856); Arch. géner. de méd. 385, 572 (1856); C. r. de l'Acad. des sciences. **45**. 1036 (1857). — *P. Gratiolet:* Ebenda. **43**. 468 (1856).

Frage beantworten, ob sich diese durch Implantation von Nebennierengewebe ausschließen bzw. beeinflussen lassen.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß es Tiere gibt, die die Nebennierenexstirpation ohne Erscheinungen ertragen, die ohne weiteres auffallen. Dazu gehört z. B. die Ratte [1]). Andere Tierarten, wie z. B. Katzen, Hunde, Meerschweinchen, Kaninchen, Affen, überleben die in einer Sitzung ausgeführte Exstirpation der beiden Nebennieren nur kurze Zeit [2]), während dann, wenn z. B. beim Kaninchen zuerst die eine und nach einiger Zeit die zweite Nebenniere entfernt wird, die Tiere monatelang, ohne besondere Erscheinungen zu zeigen, leben können, wenn nicht besondere Ansprüche an sie gestellt werden. Um dem Einwand zu entgehen, daß der schwere Eingriff der Lostrennung der Nebennieren von benachbarten Geweben und vor allem Verletzungen sympathischer Nerven und Ganglien die Ursache des raschen Todes sein könnten, ist der Versuch auch so durchgeführt worden, daß die Organe an einem Gefäßstiele belassen und dann zwischen Rückenhaut und Rückenmuskulatur eingenäht wurden [3]). Obwohl bei dieser Verlagerung der Nebennieren ganz erhebliche Eingriffe stattfanden, blieben Folgeerscheinungen aus. Nach 3—4 Tagen wurde die eine Nebenniere durch einen kleinen Hautschnitt freigelegt, der Gefäßstiel abgebunden und nunmehr das Organ entfernt. Es zeigten sich keine Erscheinungen. Es sei gleich hier angefügt, daß die Entfernung einer Nebenniere von allen Tieren ohne besondere Folgen vertragen wird. Wie schon S. 250 mitgeteilt, erfolgt bald Hypertrophie der verbliebenen Nebenniere. Werden im erwähnten Fall beide Nebennieren exstirpiert, dann gehen die meisten Tiere (Hunde, Katzen, Kaninchen) nach 2—4 Tagen zugrunde. Nur zwei Kaninchen machten eine Ausnahme. Sie blieben 16 bzw. 28 Tage am Leben. Bei der Sektion zeigte es sich, daß akzessorische Nebennieren in der Größe von Erbsen vorhanden waren.

Diese letztere Beobachtung zeigt, daß sehr wahrscheinlich nicht jede Nebennierenexstirpation dasselbe für den Organismus bedeutet. Tiere, bei denen außerhalb der Glandulae suprarenales liegendes Interrenal- und Adrenalgewebe — vereinigt oder getrennt — vorhanden ist, werden je nach der Fähigkeit dieser Gewebe, die Funktionen der Nebennieren zu übernehmen, mehr oder weniger rasch nach deren Entfernung unterliegen. Das längere Überleben im Falle einer zweizeitigen Entfernung beider Nebennieren erklärt man sich durch die Annahme, daß das außerhalb derselben liegende entsprechende Gewebe sich auf die erhöhten Ansprüche einstellen kann. In der Tat findet man Hypertrophie von akzessorischen Nebennieren und auch von für sich bestehendem Adrenal- und Interrenalgewebe. Man kann somit zum Ausdruck bringen, daß das Fehlen von Adrenal-Interrenalgewebe mit dem Leben unvereinbar ist. Dabei bleibt die Frage offen, ob beiden Gewebsarten die gleiche Bedeutung zukommt. Um diese Frage zu entscheiden sind zahlreiche Versuche der folgenden Art unternommen worden. Es wurde die eine Nebenniere vollständig fort-

---

[1]) Vgl. *John T. Lewis:* Americ. J. of phys. **64**. 503 (1923). — [2]) Vgl. a. a. *J. E. Abelous* und *J. P. Langlois:* C. r. de la soc. de biol. **43**. 292, 885 (1891); **44**. 490 (1892). — *J. P. Langlois:* Arch. de physiol. norm. et pathol. **30**. 125 (1897). — *J. O. Hultgren* und *O. A. Andersson:* Skand. Arch. f. Physiol. **9**. 73 (1899). — *H. Strehl* und *O. Weiß: Pflügers* Archiv. **86**. 107 (1901). — *R. H. Kahn: Pflügers* Archiv. **146**. 578 (1912). — [3]) *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. **1**. Teil. S. 463.

genommen und zugleich oder nach einiger Zeit bei der im Körper verbliebenen die Marksubstanz zerstört[1]). Es zeigte sich, daß die Tiere am Leben blieben. Es wäre verfehlt, aus dieser Feststellung den Schluß zu ziehen, daß nur die Rindensubstanz lebenswichtig sei, und die Marksubstanz entbehrt werden könne. In Wirklichkeit besaßen die Tiere nach Zerstörung dieser noch solche, und zwar in den Paraganglien. Wohl aber läßt sich eindeutig zeigen, daß die Nebennierenrinde lebenswichtig ist, denn wenn die im Körper zurückgelassene Nebennierenrindensubstanz — es genügt zur Hintanhaltung von Folgeerscheinungen sichtbarer Art ein sehr kleiner Teil davon, sofern dieser funktionstüchtig bleibt[2]) — aus dem Körper entfernt wird, so gehen die Tiere innerhalb weniger Stunden zugrunde[3]).

Besonders lebhaft interessiert uns — besonders auch in Hinsicht auf die bei der Morbus Addisonii beobachteten Symptome — die Frage nach den der Nebennierenexstirpation folgenden Erscheinungen. Sie läßt sich leider nicht klar beantworten. Die meisten Tiere sterben entweder nach erfolgtem Eingriff so rasch, daß in der kurzen Lebenszeit mancherlei Erscheinungen das gesamte Bild beherrschen oder ihm doch ganz wesentliche Züge beimengen, die auf den schweren Eingriff zurückzuführen sind. Oder aber die Tiere bleiben am Leben, weil eben der Ausfall der Nebennierenfunktion infolge der Anwesenheit von Nebennierengewebe neben demjenigen des Hauptorganes nicht vollständig ist. Es ist als charakteristisch der Abfall des Blutdruckes geschildert worden. Er erholt sich jedoch rasch. Ferner ist auf Muskelschwäche, herabgesetzte Herz- und Atemtätigkeit usw. hingewiesen worden. Es hält schwer, diese Symptome von denen zu trennen, die der Operation als solcher zur Last fallen.

Mehr Erfolg konnte man sich von jenen Fällen versprechen, bei denen z. B. durch zu verschiedenen Zeiten durchgeführte Wegnahme der Nebennieren eine längere Lebensdauer gewährleistet war, oder bei denen ein zurückgelassener Rest des Organs nachträglich zugrunde ging. In allen diesen Fällen beobachtet man, nachdem die Tiere sich von den Folgen des Eingriffes erholt haben, zunächst ein anscheinend normales Verhalten. Das im Organismus vorhandene Nebennierengewebe erfüllt seine Aufgabe. Versagt es, sei es, daß es zugrunde geht oder aber den an es gestellten Anforderungen nicht genügt, dann kommen charakteristische Erscheinungen zum Vorschein. Es sei hier an erster Stelle des Verhaltens von der Nebennieren beraubter Ratten gedacht. Sie zeigen nach erfolgter Operation Schläfrigkeit und sind gegen Kälte sehr empfindlich[3]). Nach kurzer Zeit erscheinen sie ganz normal. Ihr Wachstum ist ungestört. Sie pflanzen sich fort. Die Schwangerschaft verläuft normal. Die bei den Ratten fast ausnahmslos anzutreffenden akzessorischen Nebennieren übernehmen die Funktionen des entfernten Gewebes. Daß trotz alledem ein nicht allen Ansprüchen gewachsener Ersatz der Nebennieren vorhanden ist, zeigt der Umstand, daß nebennierenlose Ratten viel rascher ermüden als normale und auch nur eine Nebenniere besitzende Tiere[4]). Bei größerer Arbeitsleistung

---

[1]) *B. A. Houssay* und *J. T. Lewis:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 1210 (1921); **87**. 565 (1923); Americ. J. of physiol. **64**. 512 (1923) — [2]) Vgl. *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. I. Teil. S. 469. — [3]) Vgl. *G. Lucibelli:* Folia med. **6**. 337 (1920). — [4]) *Albanese:* Arch. ital. de biol. **17** (1892); **18** (1893). — *L. Asher* und *Ernst Mauerhofer:* Z. f. Biol. **74**. 147 (1922) — *E. P. Durrant:* Americ. J. of physiol. **70**. 344 (1924).

zeigen sich neben ausgesprochener Adynamie Vergiftungserscheinungen, die zu schweren Krämpfen führen können. Sie rühren von Stoffen her, die bei der Muskelarbeit in den Muskeln entstehen[1]). Derartige Produkte konnten auch bei nebennierenlosen Fröschen nach elektrischer Reizung der Tiere nachgewiesen werden. Sie wirken besonders auf das Herz und bringen es zum Stillstand in Diastole. Atropin hebt ihn auf[2]).

Der Umstand, daß wiederholt festgestellt werden konnte, daß das Blut nebennierenloser Tiere giftige Eigenschaften besitzt, die sich besonders bei der Einwirkung auf das Herz — auch des entnervten — äußern, gibt vielleicht einen Hinweis auf bestimmte Funktionen der Nebennieren. Sie sind oft als Entgiftungsorgane angesprochen worden, und zwar hat man dem Cholesterin der Rindensubstanz in dieser Richtung besondere Funktionen zuerkennen wollen[3]). Die einen Forscher sehen in der Nebennierenrinde ein Zentralorgan des gesamten Cholesterinstoffwechsels und insbesondere in der Bildung von Cholesterinestern. Sie soll die übrigen Organe und insbesondere die Keimdrüsen und die Nieren mit diesen Verbindungen versorgen. Auf diese Weise soll unter anderem auch eine Schutzfunktion in den verschiedenartigsten Zellen entfaltet werden. Nach anderen Anschauungen soll die Nebennierenrinde in sich jene giftigen Stoffe abfangen und entgiften. Weder liegt jedoch ein Beweis dafür vor, daß die Nebenniere im Cholesterinstoffwechsel eine besondere Rolle spielt, noch daß unter normalen Verhältnissen im Organismus beständig Stoffe entstehen, die einer Unschädlichmachung bedürfen. Erwähnt sei, daß der Befund eines erhöhten Gehaltes des Blutes an Cholin zu der Ansicht geführt hat[4]), daß diese Verbindung — ein Baustein mancher Phosphatide[5]) — die Ursache von Störungen sein könnte. Das Adrenalin hat in mancher Hinsicht dem Cholin entgegengesetzte Wirkungen[6]).

Die Feststellung, daß Muskelpreßsaft von normalen ruhenden Ratten und solchen, die gearbeitet haben, weder bei normalen Tieren, noch bei nebennierenlosen eine besondere Wirkung entfaltet, während solcher von nebennierenlosen Ratten, die ermüdet worden sind, für ebensolche, d. h. nebennierenlose Tiere, schädliche Wirkungen aufweist und viel früher als sonst bei Arbeitsleistung Ermüdung und Lebensgefahr hervorruft, während bei normalen Ratten auch dann, wenn sie arbeiten, keine Erscheinungen sich bemerkbar machen, legt die Vermutung nahe, daß dem Tier ohne Nebenniere die Möglichkeit fehlt, noch unbekannte, vielleicht im Muskelstoffwechsel sich bildende, schädlich wirkende Stoffe unwirksam zu machen[7]). Bewiesen ist damit noch nicht, daß die Nebennieren als solche „entgiftend" wirken. Es könnte sein, daß durch ihr Fehlen Bedingungen geschaffen

---

[1]) *J. E. Abelous* u. *P. Langlois:* C. r. de la soc. de biol. **44**. 165, 490 (1892). — *Boinet:* C. r. de la soc. de biol. **47**. 646 (1895). — *L. Asher* u. *H. Marti:* Z. f. Biol. **78**. 315 (1923). — [2]) *O. Loewi* u. *W. Gettwert: Pflügers* Arch. **158**. 29 (1914). — [3]) Vgl. u. a. *R. Kawamura:* Die Cholesterinverfettung. Gustav Fischer, Jena 1911. — *E. Leupold:* Beitr. zur allg. path. Anat. und allg. Path. **69**. 305 (1921). — *E. J. Baumann* und *O. M. Holly:* J. of biol. chem. **55**. 457 (1923). — *F. Verzár, Ester Kokas* und *A. Arvay: Pflügers* Archiv. **206** (1924). — [4]) *J. Gautrelet:* C. r. de la soc. de biol. **66**. 1040 (1909). — [5]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XIII. — [6]) *A. Lohmann: Pflügers* Archiv. **118**. 215 (1907); Zbl. f. Physiol. **118**. 215 (1907). — *B. Lafayette Mendel* und *E. P. Underhill:* Physiol. Zbl. **24**. 251 (1910). — *R. Hunt* und *R. Taveam:* Brit. med. J. 1788 (1906); J. of pharmac. and experim. ther. **1**. 308 (1909). — *E. Abderhalden* und *Franz Müller:* Z. f. physiol. Chemie. **65**. 420 (1910); **74**. 253 (1911). — *Franz Müller: Pflügers* Archiv. **134**. 289 (1901). — [7]) Vgl. auch *R. Hauptfeld:* C. r. de la soc. de biol. **90**. 1083 (1924).

sind, die jene Stoffe besonders zur Geltung bringen, bzw. ihre Entstehung veranlassen.

Wir wollen uns nun weiter der Frage zuwenden, welche Symptome feststellbar sind, wenn die Nebennierenfunktionen mit der Zeit erlöschen. Immer wieder begegnen wir der Angabe, daß eine sehr starke Abmagerung einsetzt. Sie tritt auch dann in Erscheinung, wenn nur eine Nebenniere entfernt wird, jedoch holen die Tiere das verlorene Körpergewicht in diesem Falle bald wieder ein. Ferner wird zunehmende Mattigkeit mit leichter Ermüdbarkeit nicht nur bei Ratten, sondern auch bei anderen Tieren als regelmäßiger Befund geschildert. Es können sich Lähmungen entwickeln. Direkte Messungen der Arbeitsleistung von Muskeln von nebennierenlosen Fröschen haben eine ganz erhebliche Herabsetzung ergeben[1]).

Weiterhin fällt die Apathie der Tiere auf. Sie verhalten sich immer ruhig und scheuen Bewegungen. Ein tiefgehender Einfluß ist auch auf die Psyche vorhanden. Wilde, bissige Ratten sind nach der Operation ruhig und zahm. Es fehlt jede Neigung zu Kämpfen.

Wenn wir nun einen Blick auf die bei dem Morbus Addisonii vorhandenen Symptome werfen, dann erkennen wir bei Tieren ohne Nebennieren manche gemeinsame Züge. Zwar ist es bisher nie gelungen, die erwähnte Erkrankung mit allen ihren Symptomen bei Tieren vollkommen zur Darstellung zu bringen, wohl aber finden sich Symptome, wie Asthenie, Adynamie und Apathie, auch bei den nebennierenlosen Tieren. Wir vermissen bei diesen besondere Erscheinungen von seiten des Magen-Darmkanales und ferner die Pigmentbildung in der Haut und in den Schleimhäuten. Nur ganz ausnahmsweise ist die Bildung von dunklen Stellen in der Haut beobachtet worden, dagegen konnte gezeigt werden, daß Hautstücke nach Entfernung der Nebennieren im Vergleich zu solchen von normalen Tieren eine gesteigerte Fähigkeit der Farbstoffbildung zeigen[2]). Woher übrigens das Pigment bei Morbus Addisonii stammt, ist noch unaufgeklärt. Vieles spricht dafür, daß es in der Haut selbst gebildet wird. Da das Adrenalin selbst zur Farbstoffbildung neigt, ist an die Möglichkeit gedacht worden, daß bestimmte, ihm nahe stehende Verbindungen, weil sie nach Entfernung der Nebennieren keine Verwendung finden, das Ausgangsmaterial zur Pigmentbildung in der Haut abgeben könnten. Ein Beweis, daß dem so ist, liegt nicht vor.

Der nebennierenlose Zustand ist noch nach mehreren Richtungen untersucht worden. So hat man das Wachstum verfolgt. Es wird berichtet, daß eine gewisse Hemmung vorhanden sei. Ferner ist der Stoffwechsel und insbesondere auch der Wärmehaushalt wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die Ergebnisse decken sich nicht ganz[3]). Es ist das aus den oben erwähnten Gründen nicht überraschend. Könnte man

---

[1]) *W. Radwanska:* Bull. int. Acad. Sc. Cracovie. Math.-natur. Sekt. 728 (1910). — [2]) *H. Königstein:* Wiener klin. Wschr. 616 (1910). — *A. Biedl* und *R. Hofstätter*, erwähnt bei *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. I. Teil. S. 487. — Vgl. hierzu auch *E. Meirowsky:* Zbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. **21**. 721 (1910); Münchener med. Wochenschr. Nr. 19 (1911). — [3]) So berichten mehrere Forscher über ein Absinken des Stoffwechsels nach Nebennierenexstirpation. Vgl. z. B.: *A. V. Gradinescu: Pflüger*s Archiv. **152**. 187 (1913). — *T. Gayda:* Arch. di scienze biol. **4**. 93 (1923). — *J. C. Aub, J. Forman* u. *El. M. Bright:* Americ. J. of physiol. **61**. 326 (1922).

das Adrenal- und das Interrenalsystem restlos ausschalten, dann würde man ohne jeden Zweifel ganz einheitliche Befunde erhalten. Nach Entfernung beider Nebennieren ist die Wärmeproduktion gesteigert. Das gleiche gilt von der Kohlensäurebildung [1]). Manche Beobachtungen deuten darauf hin, daß die erwähnten Erscheinungen auf die Schilddrüse zurückzuführen sind, und zwar soll zwischen diesem Organ und der Nebennierenrinde eine Wechselbeziehung derart bestehen, daß die letztere die Oxydationsvorgänge hemmt, während das erstere Organ sie beschleunigt. Fehlen die Nebennieren, dann kommt nur die Funktion der Schilddrüse zur Geltung. Wird auch diese entfernt, dann bleibt die Steigerung des Stoffwechsels aus. Weitere Untersuchungen müssen diese Annahme festigen [2]).

Von größter Bedeutung ist der Einfluß der Nebennieren auf den Kohlehydratstoffwechsel und insbesondere ihre Beziehung zum Glykogenhaushalt der Leber [3]). Wir werden bei der Besprechung der Funktionen des Adrenalins auf diese Nebennierenfunktion zurückkommen.

Wie vorsichtig man in der Beurteilung von Ergebnissen auf dem Gebiete der Erforschung der Nebennierenfunktionen sein muß, geht aus zahlreichen ganz entgegengesetzten Angaben hervor. So soll der Glykogengehalt der Leber nach Fortnahme der Nebennieren rasch absinken und darüber hinaus die Fähigkeit der Glykogenbildung und -festhaltung in den Leberzellen gestört sein. In der Tat kommt es während der Exstirpation der Nebennieren zu einem Verlust des Glykogens der Leber (sehr wahrscheinlich, wie wir noch erfahren werden, durch in die Blutbahn getriebenes Adrenalin oder auch durch Reizung sympathischer Nerven), beobachtet man jedoch die Tiere längere Zeit, dann erkennt man, daß die Leber ihren normalen Bestand an Glykogen wieder erhält [4]). Allerdings kann das Wiedereinsetzen der Glykogenbildung auch der Ausdruck dafür sein, daß das fortgenommene Nebennierengewebe durch anderes Adrenal- bzw. Interrenalgewebe ersetzt ist! Das gleiche gilt für das Sinken des Blutdruckes und des Zuckergehaltes des Blutes. Dem Absinken folgt bald ein Ansteigen zu normalen Werten.

Übereinstimmend wird berichtet, daß beim Hungern die Nebennieren sich vergrößern, und zwar ist besonders die Rindenschicht daran beteiligt [5]). Vielfach ist beim Beginn der Hungerzeit eine Zunahme des Adrenalins gefunden worden. Später sinkt seine Menge. Hierzu ist zu bemerken, daß der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin nichts mit ihrer Funktion als Inkretionsorgan zu tun zu haben braucht, denn es kann ein erhöhter Gehalt an diesem Inkret, das wir bald kennen lernen werden, auch dadurch zustande kommen, daß eben die Inkretion, d. h. die Ab-

---

[1]) *D. Marine* u. *Emil J. Baumann:* Americ. J. of physiol. **57**. 135 (1921); **59**. 353. 439 (1922). — *W. J. M. Scott:* J. of exper. med. **36**. 199 (1922). — [2]) Vgl. hierzu *Y. Tokumitsu:* Mitt. aus der med. Akad. zu Keijo. **6**. 1, 5, 9 (1923). Auch zu den Vorderlappen der Hypophyse soll die Nebennierenrinde Beziehungen haben. — [3]) Vgl. auch Bd. I, Vorlesung VII. — [4]) *R. H. Kahn* und *E. Starkenstein: Pflügers* Archiv. **139**. 181 (1911). — *Sh. Kurigama:* Journ. of biol. chem. **34**. 287, 299 (1918). — *M. A. Catan, B. A. Housay* und *P. Mazzocco:* C. r. de la soc. de biol. **84**. 164 (1921). — [5]) *C. H. Kellaway:* Proceed. of the royal soc. B. **92**. 6 (1921). — *L. Gross:* Biochem. J. **17**. 569 (1923). — *A. v. Beznák:* Biochem. Z. **141**. 1 (1923). — *F. Verzár* u. *E. Pèter: Pflügers* Arch. **206**. 659 (1924).

gabe des gebildeten Inkretstoffes versagt! Es kommt zu einer Stauung an solchem. Was diese Zunahme der Nebennierensubstanz im Hunger zu bedeuten hat, ist unaufgeklärt. Interessanterweise ist der gleiche Befund bei Fehlen bestimmter Vitamine (Atmungsstoffe) in der Nahrung erhoben worden[1]). Tauben, die nur geschliffenen Reis erhalten, weisen vergrößerte Nebennieren auf. Eine Zunahme erfährt auch hier insbesondere die Rinde. Da nun bei einseitiger Ernährung sehr bald Appetitlosigkeit auftritt, und schließlich die mangelhafte Nahrungsaufnahme in den reinen Hungerzustand unter Abfall des Körpergewichtes überführt, ist es schwer, zu beurteilen, ob die bei Mangel an Vitaminen einsetzende Hypertrophie der Nebenniere etwas Besonderes darstellt oder nicht einfach der „Hungerhypertrophie" entspricht.

Schließlich sei noch der seit sehr langer Zeit[2]) bekannten Beziehungen zwischen den Nebennieren und den Geschlechtsdrüsen gedacht. Während der Brunst sind bei männlichen Kaninchen die Nebennieren vergrößert[3]). Das gleiche gilt von der Schwangerschaft, und zwar ist es die Rindenschicht, die Veränderungen zeigt[4]). Bei der Taube geht jeder Eiausstoßung eine Vergrößerung der Nebennieren voraus[5]). Nach Kastration wurde auch eine Vergrößerung der Nebennieren beobachtet[6]).

Ganz eigenartig sind Beobachtungen von früher Geschlechtsreife (vorzeitiges Wachstum, reichliche Behaarung und Fettansatz, starke Entwicklung der Geschlechtsorgane), bei denen Geschwülste in den Nebennieren aufgefunden wurden. Es besteht eine große Ähnlichkeit mit den S. 244 beschriebenen Fällen, bei denen Tumoren in der Epiphyse angetroffen worden sind. Vorläufig vermögen uns die erwähnten Feststellungen über die Funktionen der Nebenniere nichts auszusagen.

Aus den geschilderten Beobachtungen ergibt sich, daß die Nebennieren im gesamten Haushalt des Organismus eine hochbedeutsame Rolle spielen. Es fragt sich nun nur, wie diese durchgeführt wird. Spricht auch vieles dafür, daß Rinden- und Marksubstanz Inkretstoffe aussenden, so bedarf diese Annahme noch der Begründung. Es ergeben sich folgende Fragestellungen: Können die Folgen der Entfernung der Nebennieren durch Transplantation von Nebennierengewebe verhindert oder bereits vorhandene Ausfallserscheinungen beeinflußt werden? Genügt an Stelle der eingepflanzten Organteile die Verabreichung von Nebennierensubstanz per os? Ist es möglich durch Lösungsmittel aus ihr wirksame Stoffe zu gewinnen? Es sei gleich erwähnt, daß es bis jetzt nicht geglückt ist, die Nebennieren in ihren gesamten Funktionen durch Verfütterung des Organes

---

[1]) *S. Vincent:* Proceed. of the royal soc. B. **82**. 502 (1910). — *Mc. Carrisons:* Indian J. of med. research. 6. 275 (1919). — *S. Vincent* u. *S. Hollenberg:* Endocrinol. **4**. 408 (1920); J. of physiol. **54**. LXIX. (1921). — [2]) *J. F. Meckel:* Abhandl. aus der menschl. und vergl. Anat. u. Physiol I. Halle 1806. — *Nagel:* Arch. f. Anat. (u. Physiol.). 466 (1836). — [3]) *H. Stilling:* Arch. f. mikroskop. Anat. **52**. 176 (1898). — Vgl. auch *H. L. Jaffe* u. *D. Marine:* J. of experim. med. **38**. 93, 107 (1923). — [4]) *A. Guieysse:* C. r. de la soc. de biol. **51**. 898 (1899). — *O. Stoerk* u. *H. v. Haberer:* Arch. f. mikr. Anat. **72**. 481 (1908). — *W. Kolmer: Pflügers* Arch. **144**. 361 (1912). — [5]) *Oscar Riddle:* Proceed. of the soc. of experim. biol. and med. **19**. 280 (1922). — [6]) *F. Schenk:* Beiträge zur klin. Chirurgie. **67**. 316 (1910); Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **64**. 362 (1911).

oder durch Auszüge aus ihnen zu ersetzen. Wäre das möglich, dann würde selbstverständlich über die Beziehung der *Addison*schen Krankheit zur Nebenniere und ihren Anteilen vollkommene Klarheit herrschen. Dagegen ist es gelungen, Auszüge mit charakteristischen Wirkungen zu gewinnen und darüber hinaus aus diesen ein wirksames Prinzip, das Adrenalin, abzutrennen. Ferner hat nach vielen erfolglosen Bemühungen[1]) der Transplantationsversuch vollen Erfolg gehabt. Als Organ zur Implantation hat sich die Niere am besten bewährt[2]). Nach erfolgter Verlagerung setzen sofort regressive Vorgänge in den Nebennieren ein[3]), denen dann bald aufbauende folgen. Es werden im Laufe der Zeit sowohl die Rinde als offenbar auch das Mark ganz neu gebildet. Es gelang einen Hund neun Jahre lang ohne Ausfallserscheinungen am Leben zu erhalten[4]), der nur eine Niere und eine in diese implantierte Nebenniere besaß. Bei der Sektion des Tieres ließen sich keine akzessorischen Nebennieren feststellen; ferner ergab die histologische Untersuchung der eingepflanzten Nebenniere ein Organ von normalem Bau, nur war es vergrößert.

Von ganz besonderem Interesse sind Beobachtungen der folgenden Art. Nach Exstirpation der einen Nebenniere wurde die andere in die Niere implantiert. Die Tiere erholten sich bald. Nachdem lange Zeit vergangen war, zeigten sich plötzlich Zeichen des Nebennierenausfalls. Bei der Sektion ergaben sich Veränderungen in der Marksubstanz. In einem Falle war keine „chromaffine" Substanz mehr nachweisbar.

Es unterliegt nach dem Ergebnis der Transplantationsversuche und der Isolierung eines für das Nebennierenmark charakteristischen Inkretstoffes, nämlich des Adrenalins, keinem Zweifel mehr, daß die Nebennieren zu den Organen mit Inkretionstätigkeit hinzuzurechnen sind. Ein ungelöstes Problem ist zur Zeit noch die Frage, in welchen Beziehungen in dem Doppelorgan die beiden vereinigten Gewebsarten zueinander stehen. Aus der Rindenschicht konnte bisher kein eindeutig wirksames Produkt isoliert werden. Das aufgefundene Cholin ist nicht für sie spezifisch. Wir begegnen in jedem Organ diesem Baustein vieler Phosphatide. Trotzdem besteht unter den Forschern gerade bei der Nebennierenrinde Einhelligkeit darüber, daß sie mittels Inkretstoffen ihre lebenswichtigen Funktionen erfülle. Welcher Art diese sind, steht nicht fest. Es sind Beziehungen zum gesamten Stoffwechsel vorhanden — vielleicht in gemeinsamer Arbeit mit der Schilddrüse. Ferner spiegelt insbesondere die Nebennierenrinde alle Vorgänge in den Keimdrüsen wieder. Was die beobachteten morphologischen Veränderungen, während der Brunst, der Schwangerschaft usw. zu bedeuten haben, wissen wir zurzeit noch nicht.

Der Marksubstanz wird eine Inkretion nicht allgemein zuerkannt, obwohl für diesen Teil der Nebennieren die Bildung eines Produktes mit ganz charakteristischen Eigenschaften und Wirkungen feststeht. Nachdem jedoch inkretorische Bahnen im Nervus splanchnicus festgestellt

---

[1]) *P. Canalis:* Internat. Monatschr. für Anat. und Physiol. **4**. 312 (1887). — [2]) *V. Schmieden: Pflüger*s Arch. **90**. 113 (1902); Deutsche Z. f. Chir. **70**. 1 (1903). — *H. v. Haberer:* Arch. f. klin. Chir. **86** (1908). — [3]) *H. Poll:* Zbl. f. Physiol. **12**. 321 (1899); Arch. f. mikroskop. Anat. **54**. 440 (1899). — *H.* u. *A. Cristiani:* J. de physiol. et de pathol. géner. **4**. 922, 979 (1902). — *Stilling: Zieglers* Beitr. **37**. 480 (1905). — [4]) *H. v. Haberer* u. *O. Stoerk:* Z. f. d. ges. experim. Med. **6**. 1 (1918).

sind[1]), ferner der Übergang von Adrenalin in die Nebennierenvene verfolgt werden konnte, und zwar unter ganz bestimmten Verhältnissen, und endlich manche Reaktionen des Organismus anders ausfallen, wenn die Venen der beiden Nebennieren abgeklemmt sind, während dann, wenn sie wieder freigegeben werden, die Wirkung des Adrenalins sich im Körper geltend macht, besteht kein Zweifel mehr, daß auch das Adrenalsystem in die Reihe der Inkretionsorgane gehört. Welche Bedeutung ihm zukommt, werden wir im Zusammenhang mit den Wirkungen des Adrenalins erörtern. Erwähnt sei noch, daß bei Reizung des N. splanchnicus im Zusammenhang mit der Inkretabgabe der Sauerstoffverbrauch der Nebennieren ansteigt[2]).

---

[1]) *A. Biedl: Pflüger*s Archiv. **67**. 443 (1897). — *G. P. Dreyer:* Americ. J. of physiol. **2**. 203 (1899). — *M. Tscheboksaroff: Pflüger*s Arch. **137**. 59 (1910). — *L. Asher:* Zbl. f. Physiol. **24**. Nr. 20 (1910); *Pflüger*s Arch. **166**. 372 (1917). — *H. Bazillet:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 509 (1923). — *A. Tournade* u. *M. Chabrol:* C. r. de la soc. de biol. **90**. 412 (1924). — *A. Tournade, M. Chabrol* u. *S. Taditch:* Ebenda. **90**. 414 (1924). — [2]) *A. Bröning: Pflüger*s Archiv. **205**. 571 (1924).

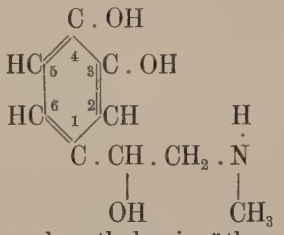
Vorlesung 14.

Nebennieren.

(Fortsetzung.)

Adrenalsystem. Adrenalin.

Die Erforschung der Funktionen der Nebennieren und insbesondere der Markschicht erhielt durch die Feststellung, daß das wässerige Extrakt aus dieser ganz charakteristische Wirkungen — z. B. auf den Blutdruck — entfaltet[1]), eine ganz bestimmte Richtung. Es galt den wirksamen Stoff (oder mehrere) abzutrennen. Nun war bereits festgestellt, daß im Nebennierenmark, wie S. 248 schon betont, eine Substanz mit charakteristischen Eigenschaften vorhanden ist. Schüttelt man zerkleinertes Nebennierenmark mit Wasser, so zeigt der Auszug beim Zusatz ganz verdünnter Eisenchloridlösung Grünfärbung. Es gelang dann, den Träger dieser Reaktion in reinem Zustand darzustellen[2]), seine Konstitution aufzuklären und ihn schließlich synthetisch darzustellen. Die Verbindung erhielt den Namen Adrenalin[3]). Sie hat die folgende Struktur:



3, 4-Dioxyphenyl-methylaminoäthanol.

Das in der Natur vorkommende Adrenalin ist optisch aktiv und zwar linksdrehend. Bei der Synthese erhält man den Razemkörper (d, l-Verbindung)[4]). Sie läßt sich in die beiden optischen Antipoden l- und d-Adrenalin trennen. Es ist von großem Interesse, daß die in der Natur nicht

---

[1]) *G. Oliver* und *E. A. Schäfer:* J. of physiol. **16.** Proceed. of the physiol. soc. 1 (1904); **17.** IX. (1894/95); **18.** 231 (1895). — *N. Cybulski* und *Szymonovicz:* Anzeiger der Krakauer Akad. der Wissensch. 4. II und 4. III 1895. — [2]) *J. Takamine:* J. of physiol. **27.** XXIX (1901); Americ. J. of pharmac. **73.** November (1901). Vgl. weitere Literatur über die Chemie des Adrenalins. Bd. I, Vorles. XXX; ferner *P. Trendelenburg:* Handbuch der experimentellen Pharmakologie (herausg. von *A. Heffter*). **2.** 2. Hälfte. 1130 (1924). (J. Springer, Berlin.) — [3]) Der Umstand, daß Adrenalin in der Therapie eine große Rolle spielt, hat dazu geführt, daß eine ganze Reihe von Namen, wie Suprarenin, Epinephrin usw., für die gleiche Verbindung gebräuchlich geworden sind. — [4]) Vgl. Bd. I, Vorlesung II.

vorkommende Komponente (d-Form) bei einer Reihe von Wirkungen, die dem l-Adrenalin zukommen, versagt[1]).

Nachdem es gelungen war, aus dem Nebennierenmark einen Inkretstoff in reiner Form darzustellen, und dieser ferner namentlich durch die Synthese leicht zugänglich geworden war, setzte eine kaum mehr übersehbare Flut von Untersuchungen über die Wirkungen der genannten Verbindung auf die verschiedensten Gewebe und ihre Funktionen ein. Bald wurden unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete weitgehend bereichert. Zugleich machte sich jedoch bei der Beurteilung der Bedeutung des Adrenalins für den Organismus der Umstand störend geltend, daß die Bedingungen, unter denen der Einfluß auf bestimmte Funktionen von Organen studiert wurde, wenig Beachtung fanden. Vor allen Dingen waren die angewandten Mengen zum Teil so hohe, wie sie innerhalb unseres Körpers sicherlich nie zugegen sind. Man muß scharf zwischen Studien über Wirkungen des Adrenalins unter Bedingungen unterscheiden, die im Organismus nicht vorkommen und solchen, bei denen das der Fall ist. Uns interessieren hier nur die physiologischen Wirkungen des Adrenalins.

Als grundlegendes Ergebnis der Untersuchungen der genannten Art sei an die Spitze der ganzen Erörterungen der Befund gestellt, daß das Adrenalin auf alle Organe einwirkt, die in Beziehung zum Nervus sympathicus stehen, und zwar ist ein gleichsinniger Einfluß zu verzeichnen, wie wenn dieser in all seinen Ausbreitungsbezirken — z. B. durch elektrische Reizung — in Erregung versetzt würde. Zum besseren Verständnis sei kurz vorausgeschickt, daß die gesamte, unserem Willen nicht unterworfene Muskulatur — die gesamte glatte Muskulatur, die Herzmuskulatur und einzelne im Anfangs- und Endteil des Verdauungskanales und im äußeren Geschlechtsapparat befindliche, quergestreifte Muskelabschnitte — und die Drüsen (Sekretions- und Inkretionsorgane) eine, wie es scheint, ganz allgemein vierfache Innervation aufweisen. Sie wird durch zwei gut unterscheidbare Nervensysteme bedingt, nämlich durch den N. sympathicus und parasympathicus. Beide sind unter dem Namen vegetatives Nervensystem (oder autonomes) zusammengefaßt worden. Wir wollen die beiden Anteile, um Verwirrung zu vermeiden (es werden zwei verschiedene Namengebungen gebraucht), stets als sympathisches und parasympathisches bezeichnen. Wir sind beiden übrigens wiederholt bei der Besprechung der motorischen und sekretorischen Funktionen des Verdauungsapparates begegnet. Ferner sind wir auf sie bei der Erörterung inkretorischer Fasern gestoßen. Beide Systeme stehen mit dem Zentralnervensystem in Zusammenhang und besitzen in diesem Zentren. Im Gegensatz zu dem zerebrospinalen Nervensystem verlaufen die genannten Nervenbahnen nicht von der Peripherie zum Zentrum und von diesem zu ersterer ohne eine außerhalb des Rückenmarks liegende Unterbrechung zu erfahren, vielmehr finden sich in der Peripherie Ganglienzellen eingeschaltet. Diese stellen die Beziehung zwischen Zentrum und Peripherie her. Sie lassen sich mittels Nikotin ausschalten. Mit Hilfe dieser bedeutsamen Reaktion läßt sich entscheiden, ob eine Nervenfaser, die in ein Ganglion eintritt, an einer

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXX. Hier findet sich die Literatur.

in diesem befindlichen Ganglienzelle ihr Ende findet oder aber durch dieses ohne Unterbrechung hindurchgeht. Erhält man nach Bepinselung des Ganglions mit Nikotin bei Reizung der zentralwärts davon gelegenen Nervenfaser noch einen Erfolg, dann ist das letztere der Fall. Im ersteren bleibt er aus. Dagegen ist wieder ein Erfolg erzielbar, wenn der aus dem Ganglion austretende, peripherwärts verlaufende Nervenast gereizt wird.

Man kann die sympathischen und parasympathischen Bahnen nach ihrem ganzen Verlauf unterscheiden. Es wird das ganze Heer der aus dem Zentralnervensystem — mit zerebralen und spinalen Fasern — austretenden Faserbündel durch die großen Plexus für die Extremitäten in drei Abschnitte geteilt, nämlich einen am weitesten kopfwärts gelegenen Teil, genannt kraniozervikaler Abschnitt, und einen kaudalwärts gerichteten, sakralen Abschnitt. Dazwischen liegt der thorazi ko-lumbale Anteil. Den beiden ersteren entspricht das parasympathische und dem zuletzt genannten das sympathische System. Weiterhin lassen sich beide durch das Verhalten gegenüber bestimmten Alkaloiden unterscheiden. Wir wollen nicht auf Einzelheiten eingehen, sondern nur diejenigen Punkte streifen, die unbedingt zum Verständnis der ganzen Erforschung der Adrenalinwirkung notwendig sind. Man kommt nämlich oft in den Fall, um zu entscheiden, ob ein bestimmter Einfluß auf erregte Sympathikus- oder Parasympathikusfasern zurückzuführen ist, den einen oder den anderen Nerven auszuschalten. Zuvor müssen wir noch hervorheben, daß zwar jede Nervensystemart im wesentlichen eine bestimmte Wirkung bei erfolgter Reizung hervorbringt und auf bestimmte Funktionen fördernd oder hemmend wirkt. Je mehr jedoch unsere Erkenntnis fortschreitet, um so mehr kommt zum Vorschein, daß jedes vom vegetativen Nervensystem innervierte Gewebe unter fördernden Sympathikus- und Parasympathikusfasern steht und zugleich durch beide auch gehemmt werden kann. Das sind die vier Arten von Innervationen, von denen wir oben sprachen. Im allgemeinen sind die Hauptwirkungen der beiden Anteile des vegetativen Nervensystems entgegengesetzter Art, d. h. die eine Nervenfaserart hemmt und die andere fördert bestimmte Funktionen. Als Beispiel seien angeführt: Reizung des N. parasympathicus wirkt hemmend auf die Herztätigkeit, diejenige des N. sympathicus fördernd. Auf die Muskulatur des Magendarmkanals üben in der Regel beide Nervenfaserarten die umgekehrte Wirkung aus. Nur unter besonderen Verhältnissen kommt bei jeder Nervenfaserart die andere Wirkung zur Geltung. Zusammenfassend läßt sich somit zum Ausdruck bringen, daß der Sympathikus und der Parasympathikus fördernde und hemmende Bahnen für jedes von ihnen innervierte Gewebe führen, und diese Wirkungen unter Umständen alle zur Geltung kommen können, jedoch überwiegt in der Regel ein bestimmter Einfluß. Es ist verständlich, daß es in jedem Einzelfalle eines genauen Studiums bedarf, um herauszubekommen, welches Nervensystem an einer bestimmten Wirkung beteiligt ist, und in welcher Weise es diese entfaltet. Wesentlich gefördert wurden derartige Studien durch die Erfahrungstatsache, daß auf den N. sympathicus Adrenalin erregend wirkt. Das bedeutet, daß, im Falle jene erregten Fasern an und für sich einen hemmenden Einfluß ausüben, dieser zur Geltung kommt. Haben wir es mit Fasern zu tun, die fördernd auf Funktionen wirken, dann bewirkt

Adrenalin eine Funktionssteigerung im genannten Sinne. Lähmend wirkt auf den Sympathikus (wenigstens auf weite Strecken seiner Bezirke) Ergotoxin. Der Parasympathikus dagegen wird durch Cholin, Muskarin, Pilokarpin, Eserin (Physostigmin) erregt bzw. in seiner Erregbarkeit gesteigert und durch Atropin gelähmt.

Wenn wir nun nach der Wirkung des Adrenalins auf den Organimus fragen, brauchen wir uns nur nach den vom N. sympathicus innervierten Organen umzusehen und festzustellen, was für eine Wirkung eintritt, wenn dieser gereizt wird. Beginnen wir mit der glatten Muskulatur der Blutgefäße. Spritzt man z. B. in das rote Zahnfleisch eine stark verdünnte Lösung von Adrenalin, dann tritt nach ganz kurzer Zeit Erblassen ein. Die betreffende Stelle erscheint blutleer. Daß diese Annahme richtig ist, beweist, daß nach Einschneiden keine oder nur eine unwesentliche Blutung erfolgt. Die Blutgefäße sind, wie man sich leicht überzeugen kann, kontrahiert. Nach einiger Zeit löst sich der Gefäßkrampf. Es folgt dann eine Gefäßerweiterung, der sich normale Gefäßweite anschließt. Man kann diese Verhältnisse sehr schön am Kaninchenohr, an der Froschschwimmhaut, der Zunge des Frosches usw. beobachten und, seitdem man die Hautgefäße ganz allgemein mikroskopisch in ihrem Verhalten verfolgen kann, können wir auch bei uns diese Gefäßwirkung des Adrenalins leicht verfolgen. Sehr überzeugend ist der folgende Versuch[1]). Man läßt aus einer durchschnittenen Arterie Blut oder Durchspülungsflüssigkeit ausfließen und bestimmt die in einer bestimmten Zeit erhältliche Menge davon. Jetzt wird Adrenalin eingespritzt. Nach kurzer Zeit verringert sich die Ausflußmenge.

Es war naheliegend, die eben erwähnte Wirkung auf den Einfluß der die Gefäßmuskulatur innervierenden Nervenfasern zurückzuführen. Sie sind Vasomotoren genannt worden. Sie bestehen aus Fasern, die erregt zur Verengerung der Blutgefäße führen — Vasokonstriktoren — und aus solchen, die Erweiterung bewirken — Vasodilatoren. Es zeigte sich jedoch, daß z. B. der Nerven beraubte Blutgefäße und ferner auch aus dem Körper entfernte Blutgefäßstreifen durch Adrenalin zur Zusammenziehung gebracht werden können[2]). Man könnte aus diesen Feststellungen den Schluß ziehen, daß das Adrenalin sich nicht über den N. sympathicus auf die glatte Muskulatur geltend macht, sondern eine direkte Einwirkung auf diese besitzt. In der Tat sind viele Forscher der Ansicht, daß eine solche vorliegt, und der Ausfall der Reaktion vom in den Muskelfasern vorherrschenden Tonus abhängt. Dieser wird gesteigert. Von anderer Seite wird der periphere Angriff des Adrenalins zwar anerkannt, jedoch angenommen, daß von ihm in der Muskelzelle der Endapparat des N. sympathicus erregt und von diesem aus die eintretende Wirkung bestimmt wird[3]). Es hält sehr schwer, die eine oder die andere Ansicht eindeutig zu beweisen. Zunächst sei hervorgehoben, daß Adrenalin nicht nur die Vasokonstriktoren erregt, sondern auch die Dilatatoren. Im allgemeinen

---

[1]) *A. Laewen:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **51**. 415 (1904). — *P. Trendelenburg:* Ebenda. **63**. 161 (1910). — [2]) *O. B. Meyer:* Z. f. Biol. **48**. 352 (1906). — [3]) Vgl. hierzu *Oliver* u. *Schäfer:* l. c. — *J. N. Langley:* J. of physiol. **27**. 237 (1901). — *T. G. Brodie* und *W. E. Dixon:* J. of physiol. **30**. 476 (1904). — *W. B. Cannon* und *H. Lyman:* Americ. J. of physiol. **31**. 376 (1913). — *L. Lichtwitz* und *C. Hirsch:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **98**. 125 (1910).

überwiegt die Wirkung der ersteren. Eine Ausnahme machen die Koronargefäße des Herzens. Sie werden durch Adrenalin erweitert[1]). Den gleichen Erfolg hat man, wenn man einen Streifen der Koronararterie in eine Adrenalinlösung bringt[2]). Ist nun der Tonus der Koronargefäßmuskulatur auf Erweiterung eingestellt, oder ist der neuro-muskuläre Apparat in der Muskelzelle maßgebend?[3])

Außer der peripheren Wirkung macht sich das in den Organismus eingeführte Adrenalin auch auf dem Wege über das in der Medulla oblongata gelegene Vasomotorenzentrum geltend.

Ganz besonders wirksam ist Adrenalin im Gebiete des N. splanchnicus, weniger stark beeinflußt werden die Blutgefäße des Gehirns, des Herzens und am wenigsten diejenigen der Lunge[4]). Es ist denkbar, daß die geringere Reaktion dieses Gefäßgebietes darauf beruht, daß Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren ziemlich gleichmäßig erregt werden. Besonders empfindlich auf Adrenalin sind die Nierengefäße[5]). Schon Lösungen von Adrenalin 1:5000.000 erzeugen Volumenabnahme der Niere. Es folgt dann eine Erweiterung der Gefäße. Diesen Vorgängen entspricht eine zunächst eintretende Einschränkung der Diurese, der dann eine Phase der Polyurie folgt[6]). Auch die Darmgefäße und Lebergefäße sprechen schon auf geringe Adrenalindosen an[7]). Daß die Nebennierengefäße gegen Adrenalin in hohem Grade — jedoch, wie es scheint, in wechselndem Grade — unempfindlich sind, haben wir schon S. 249 mitgeteilt.

Hier sei noch angefügt, daß nach intravenöser Adrenalinzufuhr Apnoë beobachtet wird, falls die Dosis groß genug ist. Dieser Atemstillstand, dem Verlangsamung und Verkleinerung der Atmung vorausgeht, ist ganz verschieden erklärt worden. Es ist möglich, daß durch Kontraktion der in der Medulla oblongata befindlichen Gefäße das in diesem gelegene Atemzentrum beeinflußt wird[8]). Es wird jedoch auch eine spezifische Wirkung des Adrenalins auf jenes Zentrum angenommen[9]).

Die Verengerung von Blutgefäßen im Organismus äußert sich, wenn keine Kompensationen durch entsprechende Erweiterungen möglich sind, in einer Erhöhung des Blutdruckes. Diese Folge der Adrenalinwirkung interessiert uns ganz besonders, herrscht doch in den Blutgefäßen und insbesondere in den Arterien beständig ein Druck, der zwar

---

[1]) Vgl. *T. G. Brodie* und *W. C. Cullis:* Journ. of physiol. **43**. 313 (1911). — *P. Morawitz* u. *A. Zahn:* Zbl. f. Physiol. **26**. 465 (1912). — *F. Meyer:* Berliner klin. Wschr. 920 (1913). — [2]) *O. Langendorff:* Zbl. f. Physiol. **21**. 551 (1907). — [3]) *H. H. Dale:* J. of physiol. **32**. LVIII (1905); vgl. auch *Richard Kolm* u. *Ernst P. Pick: Pflügers* Arch. **184**. 79 (1920). — *C. Amsler:* Ebenda. **185**. 86 (1920). *H. H. Dale* hat das ganze Problem in sehr interessanter Weise, wie folgt, in Angriff genommen. Er vergiftete Tiere mit einem Mutterkornpräparat (Ergotoxin) und stellte dann an jenen Organen, bei denen eine doppelte Innervation des N. sympathicus bekannt ist, fest, daß nunmehr das Adrenalin eine umgekehrte Wirkung entfaltete, d. h. z. B. Blutgefäße erweiternd wirkte. Ergotoxin lähmt die Vasokonstriktoren. — [4]) Vgl. *E. Sh. Schäfer* u. *R. K. S. Lim:* Quarterl. J. of physiol. **12**. 157 (1911). Interessant ist, daß auf ganz engen Bezirken die Blutgefäße verschieden reagieren. So schreibt *S. Wertheimer:* Arch. néerl. de physiol. **7**. 190 (1922), daß die Lippengefäße auf Adrenalin mit einer Erweiterung reagieren. — [5]) *S. Ogawa:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **67**, 89 (1912). — [6]) Vgl. z. B. *A. N. Richards* u. *O. H. Plant:* Americ. J. of physiol. **59**. 191 (1922). — [7]) *J. Schmidt: Pflügers* Arch. **126**. 165 (1909). — *R Burton-Opitz:* Quarterl. J. of physiol. **5**. 309, 329 (1912). — [8]) *Ff. Roberts:* J. of physiol. **55**. 346 (1921). — *J. Mellanby* und *A. St. G. Huggett:* Ebenda. **57**. 395 (1923). — [9]) *J. Bouckaert:* Arch. néerl. de physiol. **7**. 285 (1922).

innerhalb gewisser Grenzen wechselt, jedoch z. B. bei Körperruhe eine nur in recht engen Grenzen schwankende Größe darstellt. Wie wird er aufrecht erhalten? Was für Mechanismen greifen ein, wenn z. B. bei Arbeitsleistungen der Blutdruck steigt? Ist das Adrenalin beteiligt? Bevor wir auf diese Fragen eingehen, wollen wir noch weitere Wirkungen des Adrenalins kennen lernen. Zunächst sei bemerkt, daß sein Einfluß auf den Blutdruck zum Teil dadurch verdeckt wird, daß gleichzeitig eine Verlangsamung des Herzschlages eintritt. Wir werden später erfahren, daß der erhöhte Blutdruck automatisch Gegenwirkungen auslöst. Darunter befindet sich auch die herabgesetzte Herztätigkeit. Vermittelt wird sie durch den N. vagus bzw. parasympathicus. Wird sein Einfluß mittels Atropin ausgeschaltet, dann bewirkt das Adrenalin einen sehr viel stärkeren Anstieg des Blutdruckes. Schon mit 0·0000005—0·000001 *g* Adrenalin pro Kilogramm Körpergewicht erfolgt ein deutlicher Anstieg des Blutdruckes[1]). Mit der Erhöhung seiner Menge nehmen Druckzunahme und Dauer der Wirkung zu. Eine maximale Drucksteigerung ist im allgemeinen mit 0·05—0·1 *mg* Adrenalin erreicht. Wird die zugeführte Menge weiter gesteigert, dann erfolgt der Tod unter schweren Herzstörungen.

Die Erhöhung des Blutdruckes ist dank kompensatorischer Einrichtungen bei weitem nicht so groß, als sie ohne diese sein müßte, falls das Adrenalin im gesamten Organismus seine Wirkung geltend machen könnte. Zunächst wirkt dem starken Ansteigen des Blutdruckes durch Verengerung der gesamten vom N. splanchnicus innervierten Blutgefäße, wie schon erwähnt, die veränderte Herztätigkeit entgegen. Ferner werden die Koronargefäße erweitert. Die Hautgefäße, diejenigen des Gehirns[2]), der Extremitäten und der Lungen[3]), erfahren passiv infolge des Anstieges des Blutdruckes eine Erweiterung. Das Volumen der Extremitäten nimmt zu[4]). Hervorgehoben sei noch, daß auch die Kapillaren durch Adrenalin zur Kontraktion gebracht werden[5]).

Bei allen erwähnten Versuchen ist das Adrenalin in Venen eingespritzt worden. Bei seiner Eingabe per os bleibt jeder Einfluß auf den Blutdruck aus. Bei intraperitonealer und subkutaner Zufuhr sind größere Dosen notwendig, um einen Erfolg zu erzielen, als bei intravenöser Verabreichung. Es hängt dies wohl damit zusammen, daß am Orte der Injektion die Blutgefäße sich zusammenziehen, wodurch die Resorption für einige Zeit aufgehoben oder doch stark herabgesetzt ist.

Es fragt sich, ob die Wirkung des Adrenalins auf die Blutgefäße die einzige Wirkung auf den Kreislauf bedeutet. Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten. Uns kommt es in erster Linie darauf an, den Einfluß des Adrenalins unter normalen Verhältnissen kennen zu lernen. Nun

---

[1]) Beim Kaninchen um 10—30 *mm* Hg; 0·000005 *g* bewirken eine solche von 40 bis 60 *mm* u. 0·000015 *g* eine solche von 70—90 *mm* Hg. Vgl. *L. Launoy* u. *B. Menguy:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 1510 (1920). — [2]) *A. Biedl* u. *M. Reiner: Pflügers* Arch. **73**. 385 (1898); **79**. 158 (1899). — *C. J. Wiggers:* Americ. J. of Physiol. **20**. 206 (1907). — *W. Wiechowsky:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **52**. 389 (1905). — [3]) *D. Gerhardt:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **44**. 161 (1900). — *H. Fühner* u. *E. M. Starling:* J. of physiol. **47**. 286 (1913/14). — *E. Weber:* A. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 377 (1910). — *M. Cloetta* u. *E. Anderes:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **76**. 125 (1914). — *A. Krogh:* Skand. Arch. f. Physiol. **27**. 129, 227 (1912). — [4]) Vgl. hierzu *Oliver* u. *Schäfer:* l. c. S. 261. — [5]) Vgl. u. a. *J. Kukulka:* Z. f. exper. Path. u. Ther. **21**. 332 (1920). — *W. Redisch:* Münch. med. Wochenschr. **70**. 589 (1923).

bemerken wir, wie schon S. 266 erwähnt, daß mit dem Ansteigen des Blutdruckes die Herzfrequenz abnimmt. Würde diese Erscheinung vielleicht ausgesprochener sein, wenn das Herz durch Adrenalin in keiner Weise beeinflußt würde? Entfaltet es vielleicht eine Gegenwirkung? In der Tat kommt eine ganz bedeutende Wirkung des Adrenalins auf die Herztätigkeit zum Vorschein, sobald man den N. vagus ausschaltet. Sie äußert sich in einer Beschleunigung und Verstärkung der Kontraktionen der Herzkammern[1]). Dieselbe Wirkung können wir erreichen, wenn wir den N. sympathicus (Nn. accelerantes) reizen. Werden alle zum Herzen führenden Nerven durchschnitten, dann bleibt die Wirkung des Adrenalins dennoch erhalten[2]). Auch das aus dem Körper entfernte Herz zeigt bei Durchspülung mit Adrenalin enthaltenden Lösungen gesteigerte Tätigkeit. Sie kommt auch in einem vermehrten Stoffverbrauch (insbesondere Kohlehydrate) und am gesteigerten Gaswechsel zum Ausdruck[3]).

In diesem Zusammenhang — zur Durchspülung von Organen wird oft Blut oder Serum verwendet — sei mitgeteilt, daß bei der Gerinnung des Blutes Stoffe im Serum in Erscheinung treten, die Wirkungen entfalten, die denen des Adrenalins ähnlich sind[4]). Vielleicht spielen sie bei der Stillung der Blutung eine Rolle, indem sie die verletzten Gefäße und die der Umgebung zur Kontraktion bringen. Ihre Natur ist noch ganz unbekannt. Ihre Anwesenheit im Serum muß man kennen, weil sonst leicht Schlüsse auf Adrenalinwirkungen gezogen werden, die vielleicht gar nicht diesem Inkretstoff, sondern eben diesen noch unbekannten, vasokonstriktorisch wirkenden Stoffen zukommen.

Kehren wir nun zu der oben aufgeworfenen Frage zurück. Ohne Zweifel ist die Herztätigkeit bei Erhaltensein der Nn. vagi die Resultante der begünstigenden Wirkung des Adrenalins und der hemmenden durch den N. vagus.

Auch beim Herzen ist die Frage aufgetaucht, ob die Wirkung des Adrenalins eine direkte sei, d. h. an der Muskelzelle selbst einsetze, oder ob neuromuskuläre Elemente beteiligt seien. Sie erscheint im letzteren Sinne entschieden[5]). So konnte z. B. keine Einwirkung des Adrenalins auf das embryonale Herz beobachtet werden, bevor nicht die Verbindung mit dem N. sympathicus hergestellt war[6]). Adrenalin wirkt ferner auf die muskulären Reizbildungsstätten erregend ein[7]).

---

[1]) *Oliver* u. *Schäfer:* l. c. S. 261. — [2]) *H. Boruttau: Pflügers* Arch. **78**. 445 (1909). — *E. Gottlieb:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **38**. 99 (1896); **43**. 286 (1899). — *M. H. C. K. Junkmann:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **96**. 63 (1923). — [3]) *E. Rohde* u. *S. Ogawa:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **69**. 200 (1920). — *G. G. Wilenko:* Biochem. Z. **42**. 44 (1912). — *H. M. Evans* u. *S. Ogawa:* J. of physiol. **47**. 447 (1913/14). — [4]) *W. Falta* u. *G. B. Fleming:* Münch. med. Wsch. Nr. 50 (1911). — *J. M. O'Connor:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **67**. 195 (1912). — *Friedel Kahn:* Münch. med. Wschr. Nr. 13 (1912). — *E. Rothlin:* Biochem. Z. **111**. 219, 257, 299 (1920). — *J. R. Rassers:* Tijdschr. voor Geneesk. **64**. 785 (1920). — *F. Högler:* Wiener Arch. f. klin. Med. **6**. 343 (1923). — [5]) *R. Gottlieb:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **38**. 99 (1896); **33**. 261 (1894). — *T. R. Elliot:* J. of physiol. **32**. 401 (1905). — *W. E. Dixon* und *T. G. Brodie:* J. of physiol. **30**. 476 (1905). — [6]) *J. W. Scott-Macfie;* J. of physiol. **30**. 264 (1905). — *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. I. Teil. S. 587. — [7]) *W. Cullis* u. *E. M. Tribe:* J. of physiol. **46**. 141 (1913). — *A. A. van Egmond: Pflügers* Arch. **154**. 39 (1913). — *C. J. Rothberger* u. *H. Winterberg: Pflügers* Arch. **135**. 506 (1910); **141**. 343 (1911).

Adrenalin wirkt auch auf die glatte Muskulatur der Bronchien, und zwar erweiternd[1]). Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend, weil allgemein angenommen worden war, daß die Brochialmuskulatur ausschließlich vom N. parasympathicus (Vagus) innerviert wird. Der Erfolg des Adrenalins kann wohl nur so gedeutet werden, daß das parasympathische System überwiegend verengernd auf die Bronchien einwirkt, während die Erweiterung dem sympathischen System zukommt.

Vollkommen klar liegen die Verhältnisse beim gesamten Verdauungsapparat, soweit er vom Nervus splanchnicus (sympathicus) beherrscht wird. Wir brauchen nur zu fragen, was für Wirkungen entstehen, wenn dieser gereizt wird, um zu wissen, welchen Einfluß das Adrenalin ausübt. Ösophagus, Kardia, Magenwand, Dünn- und Dickdarm zeigen Tonusabnahme, Erschlaffung, während Sphincter pylori, ileocoecalis und ani internus (bei Tieren, bei denen auch der N. splanchnicus so wirkt) eine Verstärkung des Tonus aufweisen[2]). Bei den Verdauungsdrüsen liegen die Verhältnisse ebenso. Da, wo Sympathikusfasern auf die Sekretion fördernd einwirken, wird mittels Adrenalin die gleiche Wirkung erzielt. Die Speicheldrüsen zeigen alle nach Adrenalineinspritzung vermehrte Sekretabgabe (vgl. hierzu S. 72), das gleiche gilt von der Gallensekretion. Die Magensaftabgabe wird gehemmt, woraus geschlossen werden darf, daß der N. sympathicus im gleichen Sinne wirkt, während der N. parasympathicus (vagus) die die Sekretion fördernden Fasern führt[3]). Nicht ganz klar liegen die Verhältnisse bei der Pankreasdrüse. Eine im Gang befindliche Sekretion soll gefördert werden, dagegen regt Adrenalin die Sekretion als solche nicht an[4]).

Betrachten wir noch den Einfluß des Adrenalins auf die Harnblase und den Genitalapparat. Der Tonus der Muskulatur der ersteren wird vermindert (genau so wirkt auch der N. sympathicus)[5]). Die äußeren Genitalorgane zeigen dieselben Kontraktionen, wie wenn der lumbale Sympathikus gereizt würde. Das Vas deferens weist auch Kontraktion auf. Besonders stark beeinflußt wird der Uterus[6]). Er zeigt neben starker Anämie mächtige Kontraktionen. Es ist dies namentlich beim graviden Uterus der Fall.

Ganz eigenartig verhalten sich dem Adrenalin gegenüber die Mm. arrectores pilorum, die vom N. sympathicus innerviert sind, indem nicht bei allen Tieren ein allgemeines Sträuben der Haare eintritt, vielmehr werden nur solche bestimmter Körperstellen aufgerichtet. Beim

---

[1]) *P. Trendelenburg:* Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakol. **69**. 79 (1912). — *E. A. Park:* J. of experim. med. **16**. 532 (1912). — *D. E. Jackson:* J. of pharm. and exp. ther. **4**. 59, 291 (1912). — Vgl. auch *M. Cloëtta:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **73**. 233 (1913). — *E. Weber:* Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. 63 (1914). — [2]) Vgl. u. a. *H. Boruttau: Pflügers* Archiv. **78**. 97 (1899). — *F. Bottazzi:* Zbl. f. Phys. **19**. 100 (1904). — *F. Bottazi* u. *A. Torretta:* Arch. di fisiol. **1**. 325 (1904). — *T. R. Elliot:* J. of physiol. **32**. 401 (1905). — [3]) *W. R. Hess* u. *R. Gundlach: Pflügers* Arch. **185**. 122 (1920). — [4]) Vgl. hierzu u. a. *K. Glaessner* u. *E. P. Pick:* Z. f. experim. Path. u. Ther. (1909). — *J. E. Sweet* u. *K. Pemberton:* Arch. of internal med. **6**. 536 (1910). — [5]) *M. Lewandowsky:* A. f. Anat. (u. Physiol.) 360 (1899). — *J. N. Langley:* J. of physiol. **27**. 237 (1901). — *T. R. Elliot:* J. of physiol. **32**. 401 (1905). — [6]) *J. N. Langley:* J. of physiol. **27**. 237 (1901). — *Kurdinowsky:* Zbl. f. Physiol. 323 (1904); Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 3 (1904). — *E. L. Backman* u. *H. Lundberg:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 475 (1922).

Hund z. B. erfolgt am Nacken die Aufrichtung; bei der Katze werden die Rücken- und Schwanzhaare gesträubt.

Glatte, vom N. sympathicus innervierte Muskulatur findet sich noch in der Augenhöhle und im Augeninnern. In ersterer sind es der M. palpebrae tertius, bzw. tarsalis superior (*Horner*scher Muskel) und der M. orbitalis (M. protrusor bulbi, *Müller*scher Muskel), die von Adrenalin zur Kontraktion gebracht werden. Die Folgen sind: Erweiterung der Lidspalte und Vorwölbung des Bulbus. Dieser Erscheinung sind wir bei der *Basedow*schen Krankheit begegnet (vgl. S. 184). Im Auge selbst wirkt das Adrenalin auf den M. dilatator pupillae und erzeugt Pupillenerweiterung.

Der ausgeschnittene Froschbulbus zeigt beim Aufträufeln von Adrenalin in einer Verdünnung von 1:20 Millionen noch Pupillenerweiterung[1]). Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß nach Exstirpation des oberen Halsganglions, kleinere Adrenalinmengen als sonst Pupillenerweiterung bewirken[2]). Entweder wird durch den Ausfall der Innervation der Dilatator leichter erregbar, oder er erhält neben fördernden auch hemmende Fasern. Nach der Exstirpation des oberen Halsganglions fällt vielleicht die Hemmung weg[3]).

Es ist von größtem Interesse, daß bei gesteigerter Arbeitsleistung[4]) nach Wegnahme des ersten Zervikalganglions eine Pupillenerweiterung eintritt. Hat die Entfernung nur auf der einen Seite stattgefunden, dann tritt nur auf dieser Seite die Erweiterung ein. Sie unterbleibt, wenn die Nebennieren entfernt oder von ihrer Verbindung mit Nerven abgetrennt sind. Mit der Dauer der Anstrengung nimmt beim Tier mit Nebenniere die Pupillenerweiterung zu. Wir haben hier ein schönes Beispiel des Nachweises von Adrenalin im kreisenden Blute vor uns. Diese Feststellung zeigt, daß die Muskeltätigkeit einen Einfluß auf die Abgabe von Adrenalin durch die Nebennieren hat[5]). Auch bei großer Erregung und im Zustand der Atemnot ist Pupillenerweiterung beobachtet worden.

Vielleicht steht mit der Beobachtung, daß Muskeltätigkeit anregend auf die Abgabe von Adrenalin durch die Nebennieren wirkt, die Feststellung in engem Zusammenhang, daß dieses das Glykogen der Leber zum Abbau bringen kann. Wir wissen, daß die Muskelzellen insbesondere, ja vielleicht ausschließlich Kohlehydrate als Energiequelle benützen[6]) und daß, wie S. 127 schon berichtet, die Leber den Zuckergehalt des Blutes fortlaufend ergänzt, wenn durch Entnahme von solchem ein Sinken an diesem eintritt[7]). In dem Maße, wie die Muskelzellen aus dem Blute Zucker aufnehmen, übergeben Leberzellen solchen, nachdem sie in ent-

---

[1]) *Rud. Ehrmann:* Deutsche med. Wochenschr. 674 (1909); Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **60**. 384 (1904). — *K. Wessely:* Deutsche med. Wochenschr. 1909. — *S. J. Meltzer* u. *C. Meltzer-Auer:* Zbl. f. Physiol. **18**. 316 (1904). — *E. Ehrmann:* Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **53**. 96 (1905). — [2]) *S. J. Meltzer* u. *C. Meltzer-Auer:* Zbl. f. Physiol. **17**. 651, 652 (1904); Americ. J. of physiol. **9**. 28, 37 (1904). — [3]) Vgl. hierzu *O. Loewi:* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **59**. 83 (1908). — [4]) *F. A. Hartman:* Americ. J. of physiol. **59**. 463 (1922). — *F. A. Hartman, R. H. Waitz* u. *E. F. Powell:* Ebenda. **60**. 255 (1922). — *F. H. Hartman, R. H. Waitz* u. *H. A. Mc. Cordock:* Americ. J. of physiol. **62**. 225 (1922). — Vgl. auch *Carlo Schneider:* Biochem. Z. **133**. 373 (1922). — [5]) Vgl. hierzu auch *Batteli* u. *Boatta:* C. r. de la soc. de biol. **54**. 1203 (1902). — *H. Schur* u. *J. Wiesel:* Wiener klin. Wochenschr. **20** 1202 (1907). — [6]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXXV. — [7]) Vgl. Bd. I, Vorlesung VI.

sprechender Weise aufgestapeltes Glykogen zum Abbau gebracht haben. Es entsteht ohne weiteres die Frage, in welcher Weise diese Regulation herbeigeführt wird. Nun wissen wir (vgl. S. 128), daß in der Medulla oblongata ein Zentrum vorhanden ist, von dem aus der Glykogenhaushalt der Leber beherrscht wird. Reizt man dieses, Zuckerzentrum genannte Stoffwechselorgan, dann entledigt sich die Leber rasch ihres Glykogenvorrates durch Abbau. In kurzer Zeit gelangt viel Traubenzucker ins Blut. Es entsteht eine Hyperglukoplasmie. Sie hat eine Zuckerausscheidung durch die Nieren im Gefolge. Es blieb die Frage, wie das Zuckerzentrum auf die Leberzellen einwirken kann. Es ergab sich, daß es mit der Leber durch den N. splanchnicus in Verbindung steht, denn durch Reizung des peripheren Stumpfes dieses Nerven entstand Hyperglukoplasmie und daran anschließend Glukosurie, sofern die Leber Glykogen enthielt. Ferner konnte gezeigt werden, daß Reizung des N. vagus, und zwar des zentralen Stumpfes, den gleichen Erfolg hatte. Damit war die Möglichkeit eines Reflexbogens gegeben, dessen Erregung zuführender Ast der N. vagus darstellt, und dessen zentrifugal leitende Bahn der N. splanchnicus ist.

Als nun entdeckt wurde, daß intravenöse Zufuhr von Adrenalin zu Hyperglukoplasmie führt, die sich ebenfalls in einer Glukosurie auswirkt, und auch hierbei der Glykogengehalt der Leber eine entscheidende Rolle spielt, wurde mehr und mehr der Gedanke erwogen, ob nicht am Ende das Zuckerzentrum mittels dieses Inkretes seinen Einfluß auf den Glykogenbestand der Leberzellen geltend macht. Von dieser Vermutung an bis zum eindeutigen Beweis war ein weiter Weg der Forschung zurückzulegen. Zunächst konnte gezeigt werden, daß in der Tat Adrenalin Glykogenabbau hervorruft[1]). Es ist noch nicht aufgeklärt, welcher Art dieser Einfluß ist[2]). Es ist festgestellt, daß eine Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite den Abbau von Glykogen anregt[3]). Ferner ist beobachtet, daß Adrenalin eine solche Änderung der Reaktion bewirken kann[4]). Vielleicht liegt in diesem Umstande ein Hinweis auf die Art der Einwirkung des Adrenalins auf den Glykogenabbau. Die Änderung der Reaktion (sie braucht nur sehr geringfügiger Natur zu sein) könnte z. B. die Durchlässigkeit der Leberzellen für Zucker erhöhen oder sonstwie in den Zellen Bedingungen schaffen, unter denen die Diastase ihre Wirkung entfaltet.

In der Folge konnte durch immer mehr Einwände ausschließende Versuche gezeigt werden, daß das Zuckerzentrum über die Nebennieren ihren Einfluß auf das Glykogen der Leberzellen geltend macht. Durchtrennt man die Verbindung der Nebennieren mit dem Nervensystem, d. h. schaltet man den N. splanchnicus aus, dann ist der Zuckerstich erfolglos. Es erfolgt Hyperglukoplasmie, wenn wenigstens die eine Nebenniere in Verbindung

---

[1]) *F. Blum:* Deutsches A. f. kl. Med. **71**. Okt. 1901; *Pflügers* Arch. **90**. 617 (1902). — [2]) *E. J. Lesser:* Biochem. Z. **102**. 304 (1920). — *E. L. Ross* u. *L. H. Davis:* J. of pharmacol. a. exper. ther. **20**. 121 (1922). — *K. Sato:* Tohoku j. of experim. med. **4**. 347 (1923). — [3]) Vgl. hierzu *W. Kretschmer:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **57**. 438 (1907). — *H. Elias* u. *U. Sammartino:* Bioch. Z. **117**. 10 (1921). — *Emil Abderhalden* u. *E. Wertheimer: Pflügers* Arch. **205**. 559 (1924). — *Underhill:* J. of biol. chem. **23**. 463 (1916). — *A. Fröhlich* u. *L. Pollak:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **77**. 265 (1914). — [4]) *A. Gottschalk* u. *E. Pohle:* Arch. f. experim. Path. u. Phar. **95**. 64, 75 (1922).

mit dem Splanchnikusgebiet bleibt[1]). Werden beide Nebennieren aus dem Körper entfernt, dann findet auch dann, wenn die Leber Glykogen enthält, kein überstürzter Abbau statt, wenn der Zuckerstich vorgenommen wird[2]).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß nach erfolgtem Zuckerstich die Nebennieren arm an chromaffiner Substanz sind[3]). Besonders einleuchtend ist der folgende Versuch. Es wird eine Nebenniere durch Durchschneidung des N. splanchnicus isoliert, während die andere in Verbindung mit ihm bleibt. Nunmehr wird das Zuckerzentrum gereizt. Während die erstere in der Marksubstanz keine Veränderungen aufweist und vor allem reich an chromaffiner Substanz ist, zeigt jenes Organ, das durch den N. splanchnicus in Zusammenhang mit dem Zuckerzentrum geblieben ist, eine starke Abnahme an dieser[4]). Endlich ist die Adrenalininkretion nach Zuckerstich direkt verfolgt worden. Es ergab sich, daß ausreichend große Mengen zur Abgabe gelangen, um einen Abbau des Leberglykogens herbeizuführen[5]). Pro Minute und pro Kilogramm Körpergewicht wurde bei Kaninchen eine Inkretion von 0·5 Tausendstel Gramm Adrenalin festgestellt. Auch durch Druck auf eine Nebenniere konnte eine Hyperglukämie bewirkt werden, sie bleibt aus, wenn die Nebennierenvenen abgebunden sind[6]).

Ein besonders schöner Beweis[7]) für die Anregung der Nebenniere zur Inkretion von Adrenalin und vor allem für den auf dem Blutwege angeregten Abbau von Glykogen in den Leberzellen konnte auf dem folgenden Wege erbracht werden. Bei einem Tier A (Hund) wurde die rechte Nebennierenvene mit der Vena jugularis eines zweiten Tieres B in Verbindung gebracht. Bei Hund A wurde außerdem die linke Nebenniere exstirpiert. Jetzt wurde der N. splanchnicus beim Tier A gereizt. Beide Tiere zeigten Hyperglukoplasmie. Bei Tier B mußte diese durch einen Einfluß vermittelt sein, der vom Blute aus sich geltend machte, denn bei ihm selbst war kein Eingriff vorgenommen worden. Aus den oben erwähnten Befunden geht ohne weiteres hervor, daß jene Einwirkung, die zur Hyperglukoplasmie führte, dem von der rechten Nebenniere abgegebenen Adrenalin des Hundes A zuzuschreiben ist. Nun ist aber auch bei Tier A eine Überschwemmung des Blutes mit Glukose zustande gekommen, obwohl der „Ausführungsgang" der einzigen vorhandenen Nebenniere, die Vena suprarenalis, nur mit dem Hund B in Verbindung stand und nur diesem Adrenalin zuführen konnte. Daraus folgt, worauf wir noch zurückkommen, daß auch ohne Adrenalin einzig und allein durch Übermittlung von Erregungen durch den N. splanchnicus Abbau von Glykogen in der Leber veranlaßt werden kann. Schließlich konnte

---

[1]) *Adolf Jarisch: Pflügers* Arch. **158**. 478 (1914). — [2]) *A. Mayer:* C. r. de la soc. de biol. **58**. 1123 (1906). — *R. H. Kahn* u. *E. Starkenstein: Pflügers* Arch. **139**. 181 (1911). — *W. V. Exner:* Dublin J. of med. sc. **4**. 79 (1920). — [3]) *R. H. Kahn: Pflügers* Arch. **140**. 209 (1911); **144**. 251, 396 (1912); **146**. 578 (1912). — *N. C. Borberg:* Skand. Arch. f. Physiol. **28**. 91 (1912). — *Ijuro Fujii:* Tohoku j. of experim. med. **1**. 38 (1920). — [4]) *A. Jarisch:* A. f. experim. Path. u. Therap. **13**. 520 (1913). — *R. H. Kahn: Pflügers* Arch. **169**. 347 (1917). — *I. Fujii:* Tohoku j. of experim. med. **1**. 83 (1920). — [5]) *P. Trendelenburg: Pflügers* Arch. **201**. 39 (1923). — *K. Shimidzu:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **103**. 52 (1924). — Vgl. auch *R. Carrasco-Forniguera:* Americ. J. of physiol. **61**. 254 (1922). — [6]) *J. Gautrelet:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 566 (1923). — [7]) *A. Tournade* u. *M. Chabrol:* C. r. de la soc. de biol. **86**. 315 (1922).

gezeigt werden, daß nach Reizung des Zuckerzentrums eine lang anhaltende Erweiterung der Pupille einsetzt, vorausgesetzt, daß der Dilatator pupillae durch Fortnahme des obersten Halsganglions überempfindlich gemacht ist[1]).

Es liegen noch zahlreiche Beobachtungen über Einwirkungen von seiten des Adrenalins auf den Organismus vor[2]). Ihre Bedeutung für die in diesem ablaufenden Vorgänge abzuschätzen, ist sehr schwer, weil zumeist vielfach höhere Adrenalinmengen zur Anwendung gekommen sind; als sie im Organismus je vorkommen dürften! Es ist beobachtet worden, daß Adrenalin in der Leber gespeichertes Eiweiß zum Verschwinden bringt[3]), ein Zeichen dafür, daß es einen tiefgehenden Einfluß auf die Leberzellen ausübt. In Hinsicht auf die bei nebennierenlosen Tieren und bei Morbus Addisonii festgestellte leichte Ermüdbarkeit ist vielleicht die Feststellung von Bedeutung, daß Adrenalin den ermüdeten Muskel zu erhöhter Leistung bringt[4]). Es wird ferner berichtet, daß Adrenalin die Oxydationsvorgänge beschleunige[5]). Die Wärmebildung ist bei Anwendung kleiner Dosen gesteigert[6]).

Nachdem wir nun die wesentlichsten Wirkungen des Adrenalins auf den Organismus und einzelne seiner Organe kennen gelernt haben, müssen wir uns nun der so bedeutungsvollen Frage zuwenden, welche Funktionen es innerhalb unseres Körpers vollführt. Der Umstand, daß ein bestimmtes im Körper anzutreffendes Produkt unter bestimmten Bedingungen bestimmte Funktionen in charakteristischer Weise beeinflußt, beweist noch lange nicht, daß die gleichen Wirkungen zu den Aufgaben des betreffenden Stoffes innerhalb des Lebewesens, in dem er sich findet, gehört. Dem Adrenalin wurde zunächst die Aufrechterhaltung des Blutdruckes durch Vermittlung eines bestimmten Tonus der Gefäßmuskulatur zuerkannt. Ferner sollte es den Zuckerstoffwechsel mitregeln helfen. Schließlich wurde ihm ganz allgemein ein beständiger Einfluß auf alle vom N. sympathicus abhängigen Organe zugesprochen. Es sollte das Adrenalin ständig gebildet und abgegeben werden. Nun konnte man jedoch dem Adrenalin im Kreislauf nicht folgen. Es ist wohl im Blute der Nebennierenvene anzutreffen und auch weiterhin im Venenblut, jedoch stößt man auf die größten Schwierigkeiten

---

[1]) *K. Shimidzu:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **103**. 52 (1924). — [2]) Widersprechend sind die Mitteilungen über den Einfluß des Adrenalins, bzw. der Nebennieren, auf das Blut. Vgl. z. B. *H. C. Bazett:* J. of physiol. **53**. 320 (1920). — *A. Kägi:* Folia haemat. **25**. 107 (1920). — *C. H. Kellaway* u. *S. J. Cowell:* J. of physiol. **57**. 82 (1922). Allgemein anerkannt ist ein beschleunigter Einfluß auf die Blutgerinnung; vgl. u. a. *O. W. Barlow* u. *M. M. Ellis:* Americ. J. of physiol. **70**. 58 (1924). — [3]) *Hans Stübel: Pflüger*s Arch. **185**. 74 (1920). — *H. Rothmann:* Z. f. d. ges. experim. Med. **40**. 255 (1920). — [4]) *G. M. Piccini:* Bull. d. scienze med. Bologna. **10**. 157 (1922). — *J. Guglielmetti:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 692 (1922). — *F. A. Hartman:* Endocrinology. **6**. 511 (1922). — Vgl. auch *H. Lange:* Z. f. physiol. Chemie. **120**. 249 (1922). — [5]) *E. G. Martin* u. *R. B. Armitstead:* Americ. J. of physiol. **62**. 488 (1922). — *W. M. Boothby* u. *J. Sandiford:* Ebenda. **63**. 407 (1923). — Vgl. auch *F. R. Griffith:* Ebenda. **65**. 15 (1923). — [6]) *W. M. Boothby* u. *J. Sandiford:* Americ. J. of physiol. **59**. 463 (1922). — *R. S. Lyman, E. Nichols* u. *W. S. Mc Cann:* Proceed. of the soc. f. experim. biol. a. med. **20**. 485 (1923). J. of pharmac. and exp. ther. **21**. 343 (1923). — Vgl. auch *E. G. Martin* u. *R. B. Armitstead:* Am. J. of physiol. **59**. 37 (1922). — Adrenalin ist auch in seiner Wirkung an einzelnen Zellen, Wirbellosen, an Kaulquappen geprüft worden. Vgl. z. B. *M. A. van Herwerden:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **98**. 505 (1923). — *Jarosl. Křiženecký:* A. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmechanik. **101**. 558 (1924). — *A. W. Reinhard: Pflüger*s Arch. **204**. 760 (1924). — *F. Bilski: Pflüger*s Arch. **191**. 108 (1921).

wenn man es im arteriellen Blutstrom nachweisen will, und doch müßte es in diesem zugegen sein, wenn es allen jenen Organen überbracht werden soll, die unter seinem Einfluß stehen sollen.

Infolge der Unmöglichkeit, dem Adrenalin im Organismus auf seinen Wegen zu folgen, wurde kurzer Hand erklärt, daß ihm überhaupt keine Bedeutung als Inkretstoff zukomme[1]). Es sollte nur gewisse lokale Wirkungen ausüben. Nun liegen aber soviele klare Beweise dafür vor, daß Adrenalin von den Nebennieren nach außen abgegeben wird, daß darüber kein Zweifel herrschen kann, daß es in die Reihe der Sendboten gehört. Wir haben schon S. 260 berichtet, daß es gelingt, durch Reizung des N. splanchnicus eine Zunahme des Adrenalingehaltes im Nebennierenvenenblut zu erhalten. Diese Reizung kann künstlich z. B. durch Einwirkung faradischer Ströme geschehen. Man kann jedoch auch unter im Organismus häufig vorkommenden Verhältnissen zeigen, daß die Nebennieren auf bestimmte Bedingungen mit vermehrter Abgabe von Adrenalin reagieren. Es sind dabei meistens zwei sehr empfindliche Reaktionen zu seinem Nachweis verwendet worden, einerseits der Dilatator pupillae nach Entfernung des ersten Zervikalganglions (vgl. S. 269) und das entnervte Herz. So konnte gezeigt werden, daß bei angestrengter Arbeit, solange die Nebennierenvenen freien Abfluß haben, die Pupillen sich erweitern. Das Herz beginnt rascher zu schlagen. Sobald man den Zutritt des Adrenalins in den allgemeinen Kreislauf verhindert, unterbleiben die erwähnten charakteristischen Reaktionen. Sehr überzeugend ist der folgende Versuch. Es werden die Nebennierenvenen abgebunden[2]). Nun wird der N. splanchnicus gereizt. Das entnervte Herz zeigt keine Veränderung der Tätigkeit. Nun werden die Nebennierenvenen freigegeben. Sofort nimmt die Schlagfolge des Herzens zu. Auch bei Erstickung[3]) tritt die Reaktion des entnervten Herzens nur dann auf, wenn die Möglichkeit der Inkretion von Adrenalin und seiner Überführung in den Kreislauf gewahrt ist. Es konnte ferner gezeigt werden, daß der Blutdruck bei Reizung des N. splanchnicus stärker erhöht wird, wenn die Nebennierenvenen offen sind[4]).

Einen großen Schritt vorwärts in der Erkenntnis der Stellung des Adrenalins im Organismus haben Versuche gebracht, bei denen, wie schon S. 271 erwähnt, verfahren wurde[5]). Einem Tier wird die eine Nebenniere entfernt. Die andere wird in bezug auf die Abgabe von Adrenalin für den Besitzer auch unwirksam gemacht, indem die Vena suprarenalis mit der Jugularvene eines zweiten Tieres verbunden wird. Wird nun beim Tier, in dessen Kreislauf kein Adrenalin gelangen kann — vorausgesetzt ist, daß die Nebennierenvene der einzige „Ausführungsgang“ der Nebenniere ist und

---

[1]) *E. Gley:* New York. med. J. **114**. 9 (1921); Rev. de méd. **40**. 193 (1923). — *E. Gley* und *M. O. de Almeida:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 917 (1923). — [2]) *W. B. Cannon* und *D. Rapport:* Americ. J. of physiol. **58**. 308 (1921). — *W. B. Cannon* und *R. Carrasco-Forniguera:* Ebenda. **61**. 215 (1922). — [3]) Vgl. hierzu *Fr. Czubalski:* Zbl. f. Physiol. **27**. 580 (1913). — [4]) *B. A. Houssay:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 1279, 1281 (1920). — [5]) *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **51**. 366 (1920). — *A. Tournade* und *M. Chabrol:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 651 (1921); **86**. 315, 778 (1922). — *B. A. Houssay:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 695 (1922). — *E. Gley:* Rev. de méd. **40**. 193 (1923). — *E. Zunz* und *P. Govaerts:* Arch. internat. de physiol. **22**. 87 (1923). — *A. Tournade* und *M. Chabrol:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 1180 (1923); Rev. de méd. **40**. 222 (1923). — *E. Gley* und *A. Quinquaud:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 1174 (1923).

nicht Lymphbahnen beim Transport des Adrenalins beteiligt sind —, der N. splanchnicus gereizt, dann zeigen sich bei dem Tier, bei dem der erwähnte Nerv unbeeinflußt bleibt, die charakteristischen Wirkungen des Adrenalins. Der Blutdruck steigt, es tritt Hyperglukoplasmie auf, das entnervte Herz zeigt erhöhte Tätigkeit usw. Es ist nun von größter Bedeutung, daß auch bei dem Tier, dessen Adrenalin abgelenkt ist, sich Folgeerscheinungen der vermehrten Erregung des N. splanchnicus zeigen. Folglich hat dieser auch ohne Anwesenheit von Adrenalin entsprechende Wirkungen. Diese Ansicht wird noch durch weitere Versuche gestützt. So konnte durch energische Reizung des zentralen Stumpfes des N. vagus eine Hyperglukoplasmie auch beim nebennierenlosen Tiere hervorgerufen werden [1]). Bei der nebennierenlosen Katze führte Reizung des N. ischiadicus Steigerung des Blutdruckes hervor [2]).

Schließlich sei noch der folgenden Beobachtung gedacht. Es wurden zwei Hunde in der erwähnten Weise vereinigt. Hund A wurde die eine Nebenniere entfernt. Die andere stand mit Hund B in Verbindung. Diesem wurden beide Nebennieren fortgenommen. Wurde nun bei Hund A das periphere Ende des N. splanchnicus gereizt, dann ließen bei diesem sofort der Tonus der Darmmuskulatur und die Peristaltik nach, während bei Hund B der gleiche Erfolg sich etwas später geltend machte. Bei Hund A wurde die Erregung ausschließlich durch Nerven übertragen und bei Hund B durch Adrenalin.

Nach den vorliegenden Beobachtungen besteht somit gar kein Zweifel darüber, daß der N. sympathicus in seiner Wirkung auf die von ihm versorgten Organe nicht an die Mitwirkung des Adrenalins gebunden ist. Es steht aber fest, daß der gleiche Reiz ohne Anwesenheit von solchem einen geringeren Erfolg hervorruft, und ferner dauert er nicht so lange an [3]).

Wir möchten nach dem jetzigen Stande der ganzen Forschung das folgende Bild von der Bedeutung des Adrenalins für den Organismus entwerfen. Seine Bildung vollzieht sich nach Bedarf [4]). Seine Abgabe untersteht der Nervenwirkung. Außerdem locken es wahrscheinlich auch bestimmte Stoffwechselprodukte (Abkömmlinge von Aminosäuren u. dgl.) hervor [5]), und endlich scheinen gewisse Inkretstoffe, wie z. B. Insulin, seine Übergabe an das Blut anzuregen [6]). Vielleicht wird beständig eine geringe Menge von Adrenalin abgegeben [7]), doch steht das nicht fest. Sicher ist, daß bei besonderen Ansprüchen das Adrenalin die Wirkung des N. sympathicus unterstützt. In allen solchen Fällen treten die Inkretionsnerven in Wirksamkeit [8]). Am oberen Rand des Bodens des vierten Ventrikels soll ein

---

[1]) *H. V. Exner:* Dublin Journ. of med. sc. **4**. 79 (1920). — [2]) *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **52**. 304 (1920). — [3]) Vgl. u. a. *Cora S. Winkin:* Proceed. of the soc. f. experim. biol. a. med. **18**. 155 (1921). — [4]) Verschiedene Forscher sind der Ansicht, daß die Nebennierenrinde an der Bildung des Adrenalins beteiligt sei. Vgl. *G. S. P. Toujan:* Thèse de Toulouse, 1905. — *F. A. Hartman* und *W. E. Hartman:* Americ. J. of physiol. **65**. 623 (1923). — [5]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Ernst Wertheimer: Pflügers* Arch. **205**. 547 (1924). — [6]) *W. B. Cannon, M. A. Mc Iver* und *S. W. Bliss:* Americ. J. of physiol. **69**. 46 (1924). — [7]) Hunde und Katzen sollen durchschnittlich pro Minute und pro Kilogramm Körpergewicht 0·00023 *mg* Adrenalin abgeben. Vgl. *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **66**. 235 (1923). — *A. Tournade* und *M. Chabrol:* C. r. de la soc. de biol. 88. 6 (1923). — [8]) Vgl. hierzu außer der S. 260 zitierten Literatur: *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **56**. 213 (1921). — *S. Kodama:* Tohoku J. of experim. med. **4**. 165 (1923). — *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **69**. 605 (1924).

Reflexzentrum für die Nebenniereninkretion vorhanden sein[1]). Ein weiteres Zentrum wird im Brustmark angenommen, weil nach Durchtrennung des Halsmarkes die Nebennieren fortfahren Adrenalin abzugeben[2]). Je nach der Stärke des Impulses erfolgt eine mehr oder weniger große Überführung von Adrenalin in das Nebennierenvenenblut. Bei der Weiterführung spielt sicherlich die schon S. 249 erwähnte kräftige Muskulatur der Vena suprarenalis eine bedeutsame Rolle. In besonderen Fällen, in denen rasch eine große Wirkung erzielt werden soll, vermag sie vielleicht das in der Vene gesammelte, an Adrenalin relativ reiche Blut rasch vorwärts zu treiben. Nun setzt die ganze Wirkung mit einem Schlage kräftig ein und hält einige Zeit an. Auch kann Adrenalin fortlaufend nachgeschoben werden, so lange Bedarf dafür vorhanden ist. Wir sehen im Affekt, Zorn den Organismus vom N. sympathicus beherrscht. Ohne Zweifel greift dabei auch das Adrenalin ein. Bei angestrengter Muskelarbeit kann das Adrenalin die Sympathikuswirkung unterstützen und bewirken, daß durch Kontraktion des gegen dieses so sehr empfindlichen Splanchnikusgefäßgebietes den tätigen Muskeln ausreichend Blut zur Verfügung steht. Es kann durch Erweiterung der Bronchien der Gasaustausch günstig beeinflußt werden, indem die auswechselbare Lungenluft vergrößert wird. Es wird die Muskeltätigkeit ferner durch Anregung der Leberzellen zur Zuckerabgabe unterstützt. Der Blutdruck steigt an. Vielleicht wird durch das Adrenalin die Leistungsfähigkeit des Muskels auch direkt gesteigert. Sind die besonderen Ansprüche, die der Organismus in besonderen Fällen stellt, nicht mehr vorhanden, dann herrscht der N. sympathicus wieder allein. Er vermittelt den Tonus der gesamten glatten Muskulatur zusammen mit dem parasympathischen System. Vielleicht spielt jetzt das Adrenalin gar keine Rolle[3]). Bewiesen ist das jedoch nicht.

Eine wichtige Frage ist auch die folgende: hat das Adrenalin nur allgemeine Wirkungen, oder vermag es lokale zu entfalten? Es ist denkbar, daß es für ganz bestimmte Funktionen herangezogen wird, ohne daß es zu allgemeinen Erscheinungen der Adrenalinwirkung kommt. So kann man sich z. B. vorstellen, daß in einem bestimmten Gefäßgebiet eine Tonussteigerung entsteht, wobei Adrenalin beteiligt sein könnte, ohne daß der Blutdruck ansteigt. Zum Ausgleich könnte in anderen Gebieten eine Herabsetzung des Tonus der Gefäßmuskulatur, d. h. eine Erweiterung des Strombettes erfolgen. Ferner könnte Adrenalin in für viele Funktionen unwirksamen Dosen bestimmte Wirkungen entfalten. Über alle diese Probleme wissen wir nichts Sicheres.

Wir möchten auch gerne etwas über das Zusammenspiel von Adrenalinwirkung und Sympathikuswirkung erfahren. Wie „bremst" der Organismus die Adrenalinwirkung? Wird nur gerade soviel davon an den Kreislauf abgegeben, daß eine quantitativ genau umschriebene Wirkung entsteht, oder sind besondere Einrichtungen vorhanden, die es den Zellen

---

[1]) *W. B. Cannon* und *D. Rapport:* Americ. J. of physiol. **58**. 308, 338 (1921). — [2]) *G. N. Stewart* und *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **51**. 484 (1920). Sehr interessant ist die Beobachtung, daß die Nebennieren auch nach Durchtrennung des N. splanchnicus nach Nikotinvergiftung in stark vermehrtem Maße Adrenalin abgeben. Vgl. *Fritz Eichholtz:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **99**. 172 (1923). — [3]) Vgl. hierzu auch *P. Trendelenburg: Pflügers* Arch. **63**. 155 (1913). — *Leo Adler:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **114**. 283 (1914).

ermöglichen, die Adrenalinwirkung bald eintreten zu lassen, bald nicht. Es bestehen in dieser Hinsicht viele Möglichkeiten. So könnte z. B. die Permeabilität der Zellen bald so beschaffen sein, daß Adrenalin in diese eintreten kann, oder aber daran verhindert ist. Vielleicht geben auch die folgenden Beobachtungen einen Hinweis. Wasserstoffionen begünstigen die Adrenalinwirkung, Hydroxylionen hemmen sie. Es ist ganz gut denkbar, daß die Reaktion in den Zellen — allerdings innerhalb enger Grenzen — viel mehr schwankt, als wir das voraussetzen. Wenn wir im Organismus die Temperatur, die Reaktion der Gewebe, des Blutes usw. feststellen, dürfen wir nie vergessen, daß wir in jedem Augenblick nur das eben vorhandene Geschehen umfassen, und zwar in Form eines Durchschnittswertes oder einer Resultante von ungezählten Einzelvorgängen. Wenn wir mit unseren immerhin rohen Methoden die Reaktion einer Zelle messen, so vermögen wir nur ein Endergebnis festzulegen, wir können jedoch den vorhandenen Schwankungen um eine bestimmte Wasserstoffionenkonzentration nicht folgen.

Wie wirkt nun der Gehalt der Umgebung an Wasserstoffionen auf die Wirkung des Adrenalins? Wird es selbst beeinflußt, oder aber ändert sich die Erregbarkeit des „Substrates", auf das das Adrenalin eingestellt ist? Diese Frage läßt sich nicht bestimmt beantworten, doch spricht vieles für einen solchen Mechanismus. So ist eine Umkehr der Wirkung des Adrenalins, z. B. auf Gefäße je nach der vorhandenen Reaktion gefunden worden[1]). In dieser Hinsicht ist es von großem Interesse, daß Kaninchen, die mit einer Nahrung ernährt werden, in der die Basen vorwiegen (z. B. Grünfutter), auf Einspritzung von Adrenalin mit einer geringeren Hyperglukoplasmie antworten als Tiere, die z. B. Hafer erhalten. In dieser Nahrungsart überwiegen die Anionen. Durch das Säure-Basengleichgewicht im Blute wird der Blutzuckergehalt in diesem reguliert. Verschiebungen in ihm machen sich sofort im Zustrom von Glukose geltend[2]).

Von besonderem Interesse erscheint mir die folgende Feststellung. Mengen von Adrenalin, die an und für sich nicht imstande sind, bestimmte Wirkungen zu entfalten; werden wirksam, wenn bestimmte Produkte zugegen sind. Interessanterweise wirken Aminosäuren und manche Amine im Sinne einer Steigerung der Wirkung von Adrenalin[3]). Diese Beobachtung eröffnet die folgende Möglichkeit. Es könnte im Blute Adrenalin in Mengen kreisen, die unwirksam sind. An den Orten, an denen seine Wirkung notwendig ist, stellen die betreffenden Zellen „Adjuvantien" (vgl. hierzu S. 151) bereit, z. B. Aminosäuren, die der an und für sich unwirksamen Adrenalinmenge die Bedingungen zur Entfaltung einer genau abgestuften Wirkung verschaffen. Dabei kann auch hier der Einfluß der Aminosäuren ein indirekter sein, indem die Erregbarkeit des zu beeinflussenden Substrates erhöht wird. Durch Wegnahme des Adjuvans (z. B. durch Abbau) würde die Wirkung des Adrenalins aufgehoben. Es hätte es in der geschilderten Weise die einzelne Zelle in der Hand, dieses Inkret bald zur Wirkung zu bringen, bald auszuschalten.

Der Umstand, daß Adrenalin im gleichen Sinne wirkt wie der N. sympathicus, lockt zu mancherlei Vermutungen und Kombinationen.

---

[1]) *C. D. Snyder* u. *L. E. Martin:* Americ. J. of physiol. **62**. 185 (1922). — [2]) *Emil Abderhalden* u. *Ernst Wertheimer: Pflügers* Archiv. **205**. 559 (1924). — [3]) *Emil Abderhalden* u. *E. Gellhorn: Pflügers* Arch. **199**. 320, 437 (1923); **203**. 42 (1924). — *Emil Abderhalden:* Med. Klinik. Nr. 13 (1923).

Wir wissen, daß Kalziumionen einen ähnlichen und vielleicht gleichsinnigen Einfluß ausüben wie das sympathische System, während Kalium und auch Natrium im Sinne des parasympathischen Systems wirksam sind. Infolgedessen ist bei Sympathikuswirkung an eine Verschiebung im Gleichgewicht dieser Ionen im Sinne eines Überwiegens der Kalziumionen gedacht worden[1]). Ferner ist bekannt, daß manche Verbindungen, die in Beziehung zu Aminosäuren stehen, wie z. B. biogene Amine (Tyramin, Histamin u. a.), Einflüsse ausüben, die in mancher Hinsicht in gleicher Richtung liegen, wie sie vom sympathischen und zum Teil auch vom parasympathischen Nervensystem ausgeübt werden. Vielleicht kommt hier die spezifisch-dynamische Wirkung der Aminosäuren zum Ausdruck[2]).

Bei keinem anderen Organe ist an ein Zusammenwirken mit anderen Inkretionsorganen so sehr gedacht worden, wie bei den Nebennieren[3]). Sie sollen mit der Schilddrüse und vielleicht der Hypophyse zusammen regelnd auf den Stoffwechsel der Zellen wirken. Ferner wird an ein enges Zusammengehen mit den Geschlechtsdrüsen gedacht. Es ist außerordentlich schwierig, in diesem Fragenkomplex zu klaren, eindeutigen Resultaten zu kommen. Wir dürfen keinen Augenblick außer acht lassen, daß trotz der vielen Einzelergebnisse über den Funktionen der Nebennieren in ihrer Gesamtheit noch ein undurchdringlicher Nebel ausgebreitet ist, der wohl da und dort sich zu heben beginnt, jedoch fehlen uns noch auf sehr viele Fragen klare Antworten. Wir wissen nicht, in welcher Beziehung das Adrenalsystem zu dem Interrenalsystem steht. Es ist uns unbekannt, ob das erstere neben der Abgabe von Adrenalin noch andere Funktionen erfüllt. Es spricht sehr vieles dafür, daß das der Fall ist, jedoch vermögen wir nur Vermutungen über eventuelle Aufgaben zu äußern, die dem Markgewebe zufallen könnten. Von der Rindensubstanz wissen wir, daß von ihrer Anwesenheit das Leben abhängt, und dennoch vermögen wir nicht in eindeutiger Weise ihre Funktionen zu umschreiben. Sie spielt sehr wahrscheinlich im Stoffwechsel eine bedeutungsvolle Rolle, doch welcher Art diese ist, ist noch recht unklar. Wie sollte es unter diesen Umständen möglich sein, die Wechselbeziehungen zu anderen Organen in überzeugender Weise klar zu legen? Der Versuch, das Zusammenwirken verschiedener Inkretstoffe bzw. von Auszügen aus verschiedenen Organen zu studieren[4]), ist gewiß zur Entscheidung vieler Fragen sehr wichtig, jedoch dürfen wir unter keinen Umständen aus den Ergebnissen derartiger Versuche auf Einflüsse schließen, die sich auch im Organismus geltend machen.

Kehren wir noch einmal zum Adrenalin zurück! Es birgt in seinem Verhalten im Organismus noch manches Rätsel in sich. Was wird aus dem von der Nebenniere in die Blutbahn inzernierten Produkt? Wir wissen nur, daß es verschwindet, wir kennen jedoch sein Schicksal noch

[1]) *E. Freudenberg* u. *P. György:* Jahrb. d. Kinderheilk. 3. Folge. **50**. 86 (1922). — Vgl. auch *K. Dresel* u. *R. Katz:* Klin. Wochenschr. **1**. 160 (1922). — *K. Dresel* u. *E. Wollheim: Pflügers* Arch. **205**. 375 (1924). — [2]) Vgl. hierzu *J. Abelin:* Biochem. Z. **129**. 1 (1922); **137**. 273 (1923). — [3]) Vgl. u. a. *H. Eppinger*, *W. Falta* u. *C. Rudinger:* Z. f. klin. Med. **66**. Heft 1—2 (1908). — [4]) Insbesondere sind die Wirkungen des Adrenalins mit denen von Hypophysenstoffen verglichen worden. Vgl. z. B. *W. Falta* und *G. B. Fleming:* Münch. med. Wsch. Nr. 50 (1911). — *Bernstein* u. *W. Falta:* Verhandl. des 29. Deutschen Kongresses f. innere Med. 536 (1912). — *L. Kepinow:* Arch. für experim. Path. u. Pharm. **67**. 247 (1912); C. r. de la soc. de biol. **83**. 1134 (1920).

nicht und doch kann gerade in diesem manches Geheimnis seiner Wirkungen verborgen liegen[1]). Es ist denkbar, daß ein Kreislauf des Adrenalins besteht, d. h. daß solches — vielleicht in verwandelter Form — wieder der Nebenniere zur Verfügung gestellt wird. Es ist ferner möglich, daß es abgebaut wird, und daß dabei Umwandlungsprodukte mit spezifischen Wirkungen entstehen. Die Idee, daß Adrenalin außerordentlich veränderlich sei, und schon deshalb im Blute einer Veränderung unterliege, ist nur zum Teil richtig. Gewiß verändert sich Adrenalin als Polyphenol leicht. Es unterliegt leicht Oxydationsvorgängen. Dabei entstehen gefärbte Produkte. Unter den im Blute vorhandenen Bedingungen hält sich jedoch Adrenalin außerhalb des Körpers recht gut, ja Plasma schützt es sogar vor Veränderungen[2]). Ferner halten Aminosäuren seine Umwandlung auf. Wir müssen die Frage nach dem Schicksal des Adrenalins im Organismus leider unbeantwortet lassen. Daß irgend etwas mit ihm passiert, erhellt aus dem Umstand, daß sein Einfluß nach einiger Zeit nicht mehr nachweisbar ist. Man hat zwar an die Möglichkeit gedacht, daß jene Zellen, die von ihm in ihren Funktionen beeinflußt werden, es binden und dabei selbst die Erregbarkeit durch dasselbe verlieren. Es konnte jedoch kein eindeutiger Beweis für diese Ansicht erbracht werden.

Unter allen Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen ist diejenige zur Leber am besten erforscht. Wir wissen, daß das Adrenalin den Glykogenbestand der Leberzellen in einer noch aufzuklärenden Weise beeinflußt[3]). Nun werden wir gleich erfahren, daß auch die Pankreasdrüse in diesem Sinne wirksam ist, und zwar wird angenommen, daß das Nebennierenmarkinkret den Abbau und das Inkret der letzteren den Aufbau beeinflusse.

Auf alle Fälle greift die Nebenniere tief in das Geschehen in unserem Organismus ein. Ein Vorgang ist von anderen abhängig und bedingt wieder weitere Prozesse. Fällt aus der Kette ungezählter Einzelvorgänge ein Glied heraus, und besteht keine Möglichkeit eines Ersatzes, dann ergeben sich Störungen, die nicht ohne Folgen bleiben. Jedes Inkretionsorgan erfüllt ohne Zweifel mehrere Aufgaben. Darunter befinden sich solche, die nicht an ein bestimmtes Organ bzw. Gewebe gebunden sind. Daher kommt es, daß Ersatzmöglichkeiten gegeben sind. Beim Adrenalin und N. sympathicus handelt es sich um zwei Sicherungen für eine bestimmte Funktion. Fällt das erstere weg, dann vermag der letztere Blutdruck, Zuckergehalt des Blutes usw. zu regulieren, vorausgesetzt, daß nicht ganz besondere Anforderungen gestellt werden. Jedes Inkretionsorgan hat außer allgemeinen Aufgaben noch für es spezifische zu erfüllen. So

---

[1]) *J. P. Langlois:* C. r. de la soc. de biol. 571 (1897). — *F. Battelli:* C. r. de la soc. de biol. **54**. 1518 (1902). — *P. Carnot* u. *Josserand:* Ebenda. **54**. 1472 (1902). — *J. de Vos* u. *M. Kochmann:* Arch. internat. de pharmacodyn. et de ther. **14**. 81 (1905). — *Emil Abderhalden* u. *E. Gellhorn: Pflügers* Arch. **199**. 437 (1923). — [2]) *Emil Abderhalden* u. *E. Gellhorn: Pflügers* Arch. **199**. 437 (1923). — [3]) Nach *J. J. R. Macleod* u. *R. G. Pearce* [Americ. J. of physiol. **29**. 419 (1912)] wird auch bei Erhaltensein der Nebennieren die Reizung des N. splanchnicus unwirksam, wenn der Plexus hepaticus entfernt ist. Wird jedoch dieser selbst gereizt, dann erhält man Hyperglukoplasmie, wenn das Adrenalin zugegen ist. Fehlen die Nebennieren, dann kommt es nicht zur vermehrten Zuckerabgabe durch die Leber. Diese Beobachtungen eröffnen die Möglichkeit, daß Nebenniere und Leber mittels Nervenbahnen ihre Beziehungen unterhalten.

erzeugt in unserem Organismus nur die Nebenniere Adrenalin[1]). Die Hervorbringung und Abgabe dieser Verbindung ist die einzige spezifische Aufgabe, die wir klar zum Ausdruck bringen können. Daneben sind wahrscheinlich noch andere, nur der Nebenniere und vielleicht besonders ihrer Rindenschicht eigene Funktionen vorhanden. Wenn auch z. B. das Adrenalin als solches die Muskelleistung erhöht, so erhält man doch den Eindruck, als würde die Nebenniere noch in anderer Weise die Muskelzellen beeinflussen[2]).

[1]) *J. J. Abel* u. *D. G. Macht* [J. of pharm. and exp. ther. **3**. 319 (1912)] haben die interessante Feststellung gemacht, daß Bufo agua in den sog. Parotisdrüsen Adrenalin bereitet. Das Sekret, in dem es enthalten ist, wird nach außen gespritzt und dient offenbar zur Verteidigung. — [2]) Hingewiesen sei noch auf das auffallend oft stattfindende Zusammentreffen von Anenzephalie und Zurückbleiben der Entwicklung der Nebennieren. Wie es zu deuten ist, ist noch unbekannt [vgl. u. a. *Alfred Kohn:* Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmech. **102**. 113 (1924)].

Vorlesung 15.

Die inkretorischen Funktionen der Pankreasdrüse.

Wir haben von diesem Organ schon S. 102 eingehend gesprochen und festgestellt, daß es an der Verdauung im Darmkanal mittels des von ihm abgegebenen, fermenthaltigen Saftes hervorragenden Anteil nimmt. Die Pankreasdrüse ist ein Sekretionsorgan. Außerdem gibt sie, wie wir jetzt ganz bestimmt wissen, Stoffe an die Blutbahn ab, die in den gesamten Stoffwechsel und insbesondere den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen. Die Erkenntnis, daß der Pankreasdrüse die Funktion eines Inkretionsorganes zukommt, verdanken wir der im Jahre 1889 erfolgten Entdeckung von *J. v. Mering* und *O. Minkowski*[1]), wonach ihre vollständige[2]) Entfernung zu einer schweren und dauernden Störung des Kohlehydratstoffwechsels führt, und zwar entsteht ein Krankheitsbild, das in vieler Hinsicht die Züge des Diabetes mellitus des Menschen trägt. Kurze Zeit nach der erfolgten Pankreasdrüsenentfernung tritt Zucker im Harn auf. Die Ursache der Glukosurie ist eine Hyperglukoplasmie. Die pankreaslosen Tiere zeigen Polyurie und Polyphagie. Trotz der letzteren magern sie ab. Sie verlieren mit dem ausgeschiedenen Zucker nicht ausnützbare Energiemengen. Wir wollen uns hier nicht eingehender mit den beim pankreaslosen Tier und beim Diabetes des Menschen auftretenden Störungen des Stoffwechsels befassen — es sei auf die Band I, Vorlesung VIII gegebene Darstellung verwiesen —, sondern im wesentlichen den Beweis führen, daß die Pankreasdrüse vermittels Inkretstoffen im Kohlehydratstoffwechsel und darüber hinaus in allen mit diesem zusammenhängenden Vorgängen eine unentbehrliche Rolle spielt[3]).

Der Ausfall des folgenden Versuches enthebt uns ohne weiteres der Erörterungen darüber, ob wirklich das Fehlen der Pankreasdrüse die erwähnten schweren Folgen hat, oder aber bei der Operation unumgänglich notwendige Verletzungen von Nerven und insbesondere von sympathischen Fasern usw. die Ursache der Störungen sind. Beim Hunde ist der unterste

---

[1]) *J. v. Mering* und *O. Minkowski:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **26**. 371 (1890). — *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes. F. C. W. Vogel, Leipzig 1893. — Vgl. auch *de Dominicis:* Giorne internat. d. scienz. med. 801 (1889). — [2]) *Eduard Pflüger: Pflügers* Archiv. **106**. 181 (1905). — [3]) Eine sehr große Anzahl von Nachuntersuchungen ergab bei den verschiedensten Tieren den gleichen Befund nach Wegnahme der Pankreasdrüse. Vgl. u. a. *Aldehoff:* Z. f. Biol. **28**. 293 (1891). — *Wilh. Marcuse:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 539 (1894). — *V. Diamare:* Zbl. f. Physiol. **20**. 617 (1906); **21**. 863 (1907). — *W. Kausch:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **37**. 274 (1896); **39**. 219 (1897). — *O. Minkowski:* Ebenda. **31**. 85 (1893). — *Max Cremer* und *A. Ritter:* Z. f. Biol. **28**. 459 (1891).

Teil der Pankreasdrüse nicht mit dem Duodenum verwachsen. Er liegt vielmehr frei im Mesenterium. Er wurde vom übrigen Organ getrennt und nun unter Belassung seiner Versorgung mit Nerven und Gefäßen unter die Haut verlagert. Nachdem das Tier sich erholt hatte, wurde die übrige Pankreasdrüse sorgfältig entfernt[1]). Es blieb die Glukosurie aus. Sie zeigte sich sofort, als das unter die Haut verpflanzte Drüsenstück exstirpiert wurde. Somit hatte die geringe Menge von Pankreasdrüsengewebe genügt, um die Funktion des gesamten Organes, soweit sie Inkretbildung und -abgabe betrifft, durchzuführen.

Es ist ferner der folgende Versuch angestellt worden[2]). Es wurde der größte Teil der Pankreasdrüse entfernt und im Körper ein Stück davon zurückgelassen, das in keinem Zusammenhang mit dem Darme stand. Die Tiere erholten sich bald und zeigten keine besonderen Erscheinungen. Vor allem fehlte die Glukosurie. Nach einiger Zeit bemerkte man schon am Verhalten der Tiere und dann vor allem bei der fortlaufenden Untersuchung des Harnes auf Vorhandensein von Zucker, daß sich etwas ereignet haben mußte. Es bildeten sich nämlich alle Erscheinungen aus, die auf ein Versagen des im Körper zurückgelassenen Pankreasstückchens hinwiesen. In der Tat ergab die Sektion, daß dieses degeneriert war. Zuckerausscheidung durch den Harn im Anschluß an eine Hyperglukoplasmie wurde auch nach Unterbindung aller Pankreasvenen erhalten[3]). Abbindung des Ductus thoracicus hatte den gleichen Erfolg[4]).

Weitere Versuche dienten der Entscheidung der Frage, ob Pankreasdrüsenzellen Stoffe an das Blut abgeben, die bestimmte Phasen des Kohlehydratstoffwechsels beherrschen. So wurden z. B. zwei Tiere in ihrem Kreislauf vereinigt (Parabiose) und dann dem einen die Pankreasdrüse entfernt[5]). Die Glukosurie blieb bei diesem aus. Ferner hat man schwangere Tiere zur Beantwortung der Frage verwandt, ob im Blute Inkrete kreisen, die im Kohlehydratstoffwechsel eine Rolle spielen. Gleichzeitig sollte festgestellt werden, ob die im Uterus befindlichen Föten solche durch die Plazenta hindurch dem mütterlichen Organismus zur Verfügung stellen[6]). Es wurden zur Beantwortung der gestellten Fragen tragende Tiere einige Zeit vor der Geburt ihrer Pankreasdrüse beraubt. Es erfolgte keine Glukosurie, wohl aber trat sie auf, als bei der Geburt mit dem letzten Jungen die letzte Pankreasdrüse den Organismus verlassen hatte. Nun war die Mutter mit einem Schlage pankreasdrüsenlos. Es stellten sich nun auch alle mit diesem Zustand verknüpften Erscheinungen ein. Schließlich sei noch hervorgehoben, daß es gelang, eine bereits vorhandene Hyperglukoplasmie mit anschließender Glukosurie günstig zu beeinflussen, indem Blut

[1]) *O. Minkowski:* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmak. **31**. 81 (1893). — *E. Hédon:* Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. 617 (1892); Diabète pancréatique. Paris 1908. — [2]) *W. Sandmeyer:* Zeitschr. f. Biol. **31**. 12 (1895). — [3]) *E. Gley:* C. r. de la soc. de biol. **43**. 225 (1891). — [4]) *A. Biedl:* Zbl. f. Physiol. **12**. 624 (1899). — *A. Biedl* und *Th. R. Offer:* Wiener klin. Wschr. Nr. 49. 1530 (1907). — Vgl. auch *A. J. Carlson* und *F. M. Drennan:* Proceed. of the soc. of experim. biol. and med. **11**. 71 (1914). — *T. Ohara:* Tohoku J. of experim. med. **3**. 163 (1922). — *T. Kumagai* und *S. Osato:* Tohoku J. of experim. med. **1**. 153 (1920). — *A. Biedl:* Deutsche med. Wschr. **49**. 937 (1923). — [5]) *J. Forschbach:* Deutsche med. Wschr. Nr. 21 (1908); Arch. internat. de physiol. **13**. 4 (1913). — [6]) *A. J. Carlson* und *F. M. Drennan:* Americ. J. of physiol. **28**. 391 (1911). — *F. M. Drennan:* Ebenda. **28**. 396 (1911). — *A. Lafon:* C. r. de la soc. de biol. **75**. 266 (1913). — *A. J. Carlson* und *H. Ginsburg:* Americ. J. of physiol. **36**. 217 (1914). — Vgl. auch *Fr. M. Allen:* Ebenda. **54**. 451 (1921).

eines normalen Tieres eingespritzt wurde[1]). Besonders wirksam war solches aus der Vena mesaraica. Auch der folgende Versuch beweist eindeutig, daß die Pankreasdrüse mittels Inkreten in den Kohlehydratstoffwechsel eingreift. Bei einem unter die Haut verpflanzten, mittels eines Gefäße führenden Mesenterialstieles im Zusammenhang mit dem gesamten Kreislauf gebliebenen Pankreasstückchen wurde der erwähnte Stiel abgeklemmt. Sehr bald darauf trat Hyperglukoplasmie auf. Sie klang ab, sobald die Klemme beseitigt wurde[2]). Schließlich hatte auch der Implantationsversuch, wobei Pankreasgewebe in die Milz eingepflanzt wurde, Erfolg[3]).

Nachdem so eindeutig erkannt war, daß die Pankreasdrüse dem Blute Stoffe von so bedeutsamer Wirkung übergibt, suchte man ihrer habhaft zu werden. Es galt das Organ auf irgend eine Weise in ihrer Inkretionsfunktion zu ersetzen. Besonders anspornend wirkte bei diesen Forschungen, daß sehr vieles dafür sprach, daß jene schwere, mit Hyperglukoplasmie und Glukosurie verknüpfte Störung des Kohlehydratstoffwechsels beim Menschen, Diabetes mellitus genannt, auf ein Versagen der inkretorischen Funktionen der Pankreasdrüse zurückzuführen ist. Leider versagten alle Versuche, durch Verfütterung von Pankreasgewebe bei pankreaslosen Tieren die bestehende Störung des Kohlehydratstoffwechsels zu beeinflussen. Ebenso wenig hatte die Verwendung von Auszügen aus solchem eindeutige Erfolge[4]). Wohl wurde ab und zu berichtet, daß es gelungen sei, Extrakte zu gewinnen, die bei intravenöser Zufuhr Erfolge zeitigten. Die Ergebnisse waren jedoch unregelmäßige. Dazu kommt, daß sich die Hyperglukoplasmie auf verschiedene Weise vorübergehend beeinflussen läßt (z. B. durch intravenöse Zufuhr von Alkalikarbonat usw.). Vor allem ist die Glukosurie leicht beeinflußbar, und zwar auf dem Wege der Veränderung der Durchlässigkeit der Nierenepithelien[5]).

Immer wieder ist versucht worden, den Schlußstein zu der durch so viele Beobachtungen im höchsten Grade wahrscheinlich gemachten Annahme zu legen, daß das Pankreasgewebe einen Stoff liefere, der den Kohlehydratstoffwechsel in einer oder mehreren Phasen entscheidend beeinflußt, durfte man doch hoffen, mit Hilfe eines isolierten Inkretstoffes volle Aufklärung über die Bedeutung der Pankreasdrüse als Inkretionsorgan zu erhalten. Obwohl mit zähem Fleiße und viel Scharfsinn das Problem des Diabetes mellitus mit all seinen Symptomen und dasjenige der Folgeerscheinungen nach Ausfall der Pankreasdrüsenfunktionen zu durchdringen unternommen wurde, so kam man doch über bestimmte, nicht eindeutig bewiesene Anschauungen nicht hinaus. Wir wissen, daß eine Hyperglukoplasmie vorhanden ist. Wir wissen ferner, daß der in Erscheinung tretende Zucker nicht nur den mit der Nahrung zugeführten Kohlehydraten entstammt, vielmehr liefern bestimmte Aminosäuren Zucker und wahrscheinlich wird solcher auch aus den Bausteinen der Fette gebildet[6]).

---

[1]) *E. Hédon:* C. r. de la soc. de biol. **71**. 124 (1911); **72**. 584 (1912); **74**. 238 (1913); Arch. internat. de physiol. **13**. 256 (1913). — *Lépine:* Le sucre de sang. Paris 1921. — Vgl. auch *A. Biedl:* Zbl. f. Physiol. **12**. 624 (1898). — *A. J. Carlson* und *H. Ginsburg:* Americ. J. of physiol. **36**. 280 (1915). — [2]) *L. V. Hédon:* Arch. internat. de physiol. **21**. 8 (1923). — [3]) *E. Hédon:* Arch. internat. de physiol. **10**. 350 (1910). — *J. H. Pratt* und *F. T. Murphy:* J. of experim. med. **17**. 252 (1913). — [4]) Vgl. z. B. *Erich Leschke:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 401 (1910). — [5]) Vgl. hierzu Bd. I, Vorlesung VII. — [6]) Vgl. hierzu *H. Chr. Geelmuyden:* Ergebnisse der Physiologie (*Asher* u. *Spiro*). **22**. 51 (1923).

Findet nun nach Wegfall der Inkretion der Pankreasdrüse eine vermehrte Bildung von Traubenzucker aus den genannten Verbindungen statt? Hat ihr Inkret die Aufgabe, in diese Umwandlung einzugreifen und sie zu hemmen? Oder ist die Überschwemmung des Blutes mit Glukose ein Zeichen dafür, daß die Körperzellen und insbesondere die Muskelzellen sie nicht zu verwenden vermögen? Endlich ist noch denkbar, daß das Liegenbleiben von Zucker im Blute darauf zurückzuführen ist, daß jene Zellen, die aus ihm Glykogen bilden, versagen. Während im normalen Organismus beständig eine gewisse Zuckermenge im Blute kreist, und viele Zellarten, insbesondere die Leber- und Muskelzellen durch Aufnahme von Glukose und ihre Umwandlung in Glykogen verhindern, daß der Zuckerspiegel des Blutes und auch der Zellen über eine gewisse Grenze ansteigt, und endlich auch noch die Überführung von Glukose in Fett im gleichen Sinne wirkt, müßte, falls diese so außerordentlich wichtigen Einrichtungen versagen, eine Überschwemmung des Blutes mit Glukose zustande kommen.

Es ist versucht worden, die eine oder andere dieser Möglichkeiten auszuschalten oder aber durch eindeutige Versuche zu sichern. In der Tat schien eine zeitlang der Beweis geführt, daß Gewebe von pankreaslosen Tieren außerstande sei, Glukose zu verwerten. Der Umstand, daß aus der Durchspülungsflüssigkeit Glukose beim Durchleiten durch das Herz eines pankreaslosen Tieres nur dann verschwand, wenn man ihr einen Auszug aus der Pankreasdrüse zusetzte, schien jeden Zweifel an einer andersartigen Deutung der gemachten Beobachtung als der einer Unfähigkeit der Zellen, beim Fehlen der inkretorischen Funktionen der Pankreasdrüse Zucker abzubauen, auszuschließen, und dennoch steckte in der ganzen Deutung der Versuchsergebnisse ein Fehler. Das Verschwinden von Traubenzucker aus der Durchspülungsflüssigkeit konnte auf dessen Abbau beruhen, ebensogut konnte er jedoch auch in anderer Weise verwendet worden sein. In der Tat stellte es sich heraus, daß einerseits die verminderte Zuckerentnahme des schlagenden Herzens eines pankreaslosen Tieres auf einen hohen Glykogengehalt, d. h. Zuckervorrat zurückzuführen ist, und andererseits die Abnahme der Durchspülungsflüssigkeit an Zucker bei Gegenwart von Pankreasstoffen in einer Glykogenbildung ihre Erklärung findet. In der Tat haben die Zellen weder beim pankreaslosen Tier, noch bei an Diabetes mellitus leidenden Menschen das Vermögen, Zucker abzubauen, eingebüßt[1]). Diese Feststellungen erhellen mit einem Schlage, wie schwierig es ist, vollkommen eindeutige Ergebnisse bei scheinbar recht einfachen Fragestellungen zu erhalten. Stellen wir einer Zelle die Frage, wie sie sich gegenüber einem bestimmten Nahrungsstoffe verhält, dann kommt zunächst ihr ganzer Zustand in Betracht. Ferner kommt es darauf an, ob sie von diesem nicht bereits einen ausreichenden Vorrat besitzt. Endlich muß sie Funktionen vollführen, zu denen sie jenen Nahrungsstoff braucht. Überlegt man sich diese Verhältnisse, dann versteht man sofort, daß ein bestimmter Versuch je nach den gerade vorliegenden Verhältnissen recht verschieden ausfallen kann.

---

[1]) *S. W. Patterson* und *E. H. Starling:* J. of physiol. **47**. 137 (1915) — *E. W. H. Cruikshank:* Ebenda. **47**. 1, 581 (1913). — *Landsberg:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **115**. 465 (1914). — *Ernst J. Lesser:* Biochem. Z. **103**. 1 (1920). — *Jakob K. Parnas:* Ebenda. **116**. 89 (1921). — *F. M. Allen* u. *M. B. Wishart:* Americ. J. of med. sciences. **161**. 165 (1921).

Es war zu hoffen, daß in dem Augenblicke, in dem es gelingen würde, aus der Pankreasdrüse Stoffe mit ganz charakteristischer Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt zu gewinnen, die zahlreichen Möglichkeiten des Eingreifens der Pankreasinkrete in diesen durch eindeutige Versuche einzeln geprüft werden könnten. Es ist nun in der Tat gelungen, zu Substanzen zu gelangen, die einheitliche Wirkungen hervorbringen. *F. G. Banting* und *C. H. Best*[1]), denen wir diesen außerordentlich bedeutsamen Fortschritt in der Erforschung der Bedeutung der Pankreasdrüse für den Organismus verdanken, gingen bei der Gewinnung wirksamer Stoffe aus diesem Organ von zwei Beobachtungen aus. Zunächst ist bekannt, daß es nicht gelingt, die Ausfallserscheinungen bei Wegnahme der Pankreasdrüse durch Verfütterung von Pankreasgewebe zu beeinflussen. Offenbar ist der wirksame Stoff gegen die Verdauung nicht widerstandsfähig. Man mußte deshalb beim Versuch, zu wirksamen Auszügen aus der Pankreasdrüse zu gelangen, die Einwirkung der Verdauungsfermente ausschließen. Ferner liegen viele Feststellungen vor, die dafür sprechen, daß in der Pankreasdrüse für die beiden Funktionen der Sekretion und Inkretion zwei verschiedene Zellarten vorhanden sind. Verweilen wir einen Augenblick bei dieser Frage von grundlegender Bedeutung.

Langerhans[2]) beschrieb 1869 in der Pankreasdrüse das Vorkommen von scheinbar ganz regellos in das sezernierende Gewebe eingestreuten Gebilden von mehr oder weniger rundlicher Gestalt[3]). Sie bestehen aus polygonalen, undeutlich begrenzten Zellen mit kleinem, rundem Kern. Es treten bei uns solche Gebilde in der Zahl von 10—12 pro Milligramm Pankreassubstanz auf. Sie sind im Kopf und im Körper des Pankreas zahlreicher als im Schwanz. Diese Zellkomplexe haben den Namen *Langerhans*sche Inseln erhalten. Sie heben sich dem übrigen Pankreasgewebe gegenüber im allgemeinen durch das Verhalten bei der Färbung scharf ab. Ihre Zellen färben sich schwächer als diejenigen, die die Alveolen auskleiden. Die Zellen der *Langerhans*schen Inseln sind zumeist zu netzförmig anastomosierenden Strängen angeordnet. Auffallend ist die sehr reichliche Versorgung mit Blutkapillaren. In den Zellen lassen sich Inkretkörnchen nachweisen. Die Bedeutung der *Langerhans*schen Inseln ist auch heute noch viel umstritten[4]). Seitdem die Vermutung ausgesprochen worden ist, daß ihnen die Bildung von für den Kohlehydratstoffwechsel wichtigen Stoffen zukomme[5]), hat die Diskussion über ihre Stellung zu den sezer-

---

[1]) *F. G. Banting* und *C. H. Best:* J. of the laborat. a. clin. med. **7**. 251 (1922); Communic. of the acad. of med. (Toronto) **7**. 11 (1922); J. of the labor. and clin. med. **8**. 464 (1922). — *F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, Campell* und *Fletcher:* The Canadian med. assoc. j. **12**. 141 (1922). — [2]) *Langerhans:* In.-Diss. Berlin 1869. — [3]) Vgl. *S. Saguchi:* Americ. J. of anat. **28**. 1 (1920). — [4]) *v. Hansemann:* Verhandl. d. deutschen pathol. Gesell. 187 (1901); Berliner klin. Wschr. Nr. 20 (1912). — *A. Weichselbaum:* Sitzungsber. d. Akad. der Wiss. Wien. **119**. Abt. III. 73 (1910). — *K. A. Heiberg:* Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **19**. 2. Hälfte 1919 (1911); Beitr. zur path. Anat. u. allg. Pathol. **51**. 178 (1911). — *Th. Fahr: Virchows* Archiv der path. Anat. u. Physiol. **215**. 247 (1914). — *Carly Seyfahrt:* Neue Beiträge zur Kenntnis der *Langerhans*schen Inseln im menschlichen Pankreas und ihrer Beziehung zum Diabetes mellitus. Gustav Fischer, Jena 1920. — *G. Herxheimer:* Deutsche med. Wschr. **46**. 522 (1920). — *F. M. Allen:* J. of experim. med. **31**. 363 (1920); J. of metabol. research. **1**. 5, 75, 165, 221, 251 (1922). — *W. B. Murlin:* Ebenda. **1**. 43 (1921). — [5]) *E. G. Laguesse:* Sur la formation des îlots du Langerhans, 1893. J. de l'anat. et de physiol. 1894; C. r. de la soc. de biol. 900 (1899); Arch. d'anat. microsc. **4** (1901).

nierenden, mit Ausführungsgängen in Verbindung stehenden Zellarten nie aufgehört. Die einen Forscher halten die Zellen der *Langerhans*schen Inseln für Vorstufen des sezernierenden Gewebes. Andere betrachten sie als regressive Formen[1]). Es sind jedoch im Laufe der Zeit viele Belege dafür beigebracht worden, daß ihnen die Inkretion zufällt[2]). So wurde beobachtet, daß nach Unterbindung der Ausführungsgänge der Pankreasdrüse das sezernierende Epithel zuerst zugrunde geht[3]). Die Zellen der Inseln bleiben länger funktionstüchtig. So lange sie funktionieren, zeigt sich keine Glukosurie. Entfernt man das sie enthaltene Gewebe, dann tritt sie sofort auf. Die gleiche Feststellung ließ sich bei Pankreasgewebe machen, das unter die Haut verpflanzt war. Es zeigte nach einiger Zeit nur noch Inselgewebe und erfüllte damit die Funktion der Pankreasdrüse im Kohlehydratstoffwechsel[4]). Erwähnt sei, daß in vielen Fällen von Diabetes mellitus Veränderungen in der Pankreasdrüse festgestellt werden konnten.

Von allergrößtem Interesse sind die folgenden Befunde. Bei den Selachiern sind die „Inseln" besonders groß und leicht isolierbar. In der Annahme, daß das im Kohlehydratstoffwechsel wirksame Prinzip der Pankreasdrüse in den Inseln zu suchen sei, wurde aus isolierten Inseln von Teleostiern ein Auszug bereitet[5]). Er zeigte keinen Einfluß auf Traubenzucker in vitro, dagegen wurde bei seiner Einspritzung bei Diabetes mellitus Abnahme der Zuckerausscheidung festgestellt[6]).

Mit den zuletzt genannten Versuchen[7]), war die Gewinnung des den Kohlehydratstoffwechsel beherrschenden Stoffes, wie wir jetzt wissen, geglückt. Es wurde jedoch die Forschung in dieser Richtung nicht weitergeführt, bis dann *Banting* und *Best* in systematischer Weise, ohne sich durch die vorliegenden, in ihren Ergebnissen sich widersprechenden und entmutigenden Untersuchungen beeinflussen zu lassen, die Forschung da wieder aufnahmen, wo *Rennie, Diamare* und *Kuliabko* sie abgebrochen hatten. Um Inselgewebe zu gewinnen, wurden entweder Knorpel- und Knochenfische verwendet[8]), oder es wurden, bei Tieren, bei denen ihre Isolierung vom übrigen Pankreasgewebe nicht direkt möglich ist, die Ausführungsgänge des Pankreas unterbunden. Es wurde dann abgewartet, bis das sezernierende Gewebe zugrunde gegangen war[9]). Es wurde ferner auch Pankreasgewebe von Föten verwendet[10]), und zwar zu einer Zeit, in der die Sekretbildung

---

[1]) *S. Jackson:* J. of metabol. research. **2**. 141 (1922). — [2]) *F. de Castro* [Trav. du labor. de recherches biol. de l'univ. de Madrid. **21**. 423 (1922)] beschreibt für Inseln und Sekretionsgewebe besondere Nerven. — [3]) *A. Katz* u. *Winkler:* A. f. Verdauungskrankh. **4**. 289 (1898). — *W. Schultze:* A. f. mikrosk. Anat. **56**. 491 (1900). — *L. W. Ssobelow: Virchows* Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **168**. 91 (1902); Zbl. f. Pathol. **11**. 202 (1900). — *E. G. Laguesse:* C. r. de la soc. de biol. 853 (1902). — *M. Kirkbride:* J. of experim. med. **15**. (1912). — *Laguesse:* Scalpel. **73**. 85 (1920). — [4]) Vgl. zu dem ganzen Problem auch *E. Langfeldt:* Acta med. scand. **53**. 1 (1920). — [5]) *J. Rennie:* Zbl. f. Physiol. **18**. 79 (1905). — *V. Diamare* und *Kuliabko:* Zentralbl. f. Physiol. **18**. 432 (1905). — *V. Diamare:* Zbl. f. Physiol. **19**. 99 (1905). — [6]) *J. Rennie* und *Fraser:* Biochem. J. **2**. 7. (1907). — Vgl. auch *S. Jackson:* J. of metabol. research. **2**. 141 (1922). — [7]) Vgl. auch *G. Zuelzer, M. Dohrn* und *A. Marxer:* Deutsche med. Wschr. **34**. 1380 (1908). — *E. L. Scott:* Americ. J. of. physiol. **29**. 306 (1911/12). — *J. S. Kleiner:* J. of biol. chem. **40**. 153 (1919). — *E. Vahlen:* Z. f. physiol. Chemie. **59**. 194 (1909); **90**. 158 (1914). — *L. Mohr* und *E. Vahlen:* Ebenda. **90**. 198 (1914). — [8]) *J. J. R. Macleod:* J. of metabol. research. **2**. 149 (1922). — [9]) *F. G. Banting, C. H. Best* und *J. J. R. Macleod:* Americ. Journ. of physiol. **59**. 479 (1922). — [10]) Vgl. hierzu u. a. *M. Aron:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 631, 1445 (1920).

noch nicht im Gange war. Andere Methoden zur Isolierung des wirksamen, Insulin genannten Produktes beruhen auf der Ausschließung der Fermentwirkungen des Pankreas und insbesondere des Trypsins. Anwendung tiefer Temperaturen, Herbeiführung einer Reaktion, die die Wirkung des Trypsins nicht aufkommen läßt usw., alle diese Methoden verfolgen das eben erwähnte Ziel[1]). Es sei gleich hier eingefügt, daß es geglückt ist, auch aus Blut und verschiedenen Organen Stoffe zu isolieren, die dieselben Eigenschaften und Wirkungen zeigen, wie das Insulin[2]). Sie finden sich auch im Harn, fehlen jedoch in Geweben von Diabetikern.

Über die Zusammensetzung des Insulins ist zur Zeit noch nichts bekannt. Es ist möglich, daß es in Beziehung zu Eiweiß steht. Weit gereinigtes Insulin, das in einer Menge von 0·25 *mg* bei Kaninchen wirksam war, zeigte Biuretreaktion. Die Tryptophanreaktion fiel ganz schwach aus. Deutlich war die Xanthoproteinreaktion, zweifelhaft dagegen die *Millon*sche Reaktion. Interessanterweise fehlen dem aus Inselgewebe des Rochens dargestellten Insulin diese Reaktionen vollkommen[3]). Diese Beobachtung führt zu der Vermutung, daß jene Insulinpräparate, die Farbreaktionen des Eiweißes und Eiweißbausteinreaktionen geben, noch nicht rein sind[4]). Gereinigtes Insulin gibt keine Ninhydrinreaktion[5]). Sie tritt erst ein, wenn es mit Säure gekocht wird. Insulin wird sehr leicht adsorbiert. Es verliert seine Wirkung, wenn es mit Trypsin oder Pepsin zusammengebracht wird[6]). Bei der Dialyse erweist sich das Dialysat als unwirksam[7]). Der nicht dialysierende Teil verliert dabei etwas an Wirksamkeit. Bei saurer Reaktion ist Insulin beständig, bei alkalischer büßt es seine Wirksamkeit ein[8]). Erwähnt sei noch, daß die Vermutung ausgesprochen worden ist, daß im Insulin Oxydasen wirksam sind[9]). Vieles spricht dafür, daß in den Insulinpräparaten nicht nur ein wirksamer Stoff zugegen ist, vielmehr scheint ein Gemisch von solchen mit verschiedener Wirkung vorzuliegen.

Was nun die Wirkungen des Insulins anbelangt, so müssen wir zunächst zwei Fälle unterscheiden, nämlich seinen Einfluß auf den normalen Organismus, und ferner die Wirkung auf den der Inkretionsfunktion der Pankreas beraubten, sei es, daß ein pankreasloses Tier vorliege oder ein mit Diabetes mellitus behafteter Mensch. In den beiden letzten Fällen haben wir als am meisten in die Augen springende Symptome Hyperglukoplasmie verbunden mit Glukosurie. Ferner finden wir insbesondere beim Diabetes

---

[1]) Vgl. Zitat 1, S. 284; ferner *J. B. Collip:* Transact. of the royal soc. of Canada. **16**. 1922); J. of biol. chem. **55**. XL (1923). — *R. S. Allen, H. A. Piper, C. P. Kimbal* und *J. R. Marlin:* Proceed. of the soc. f. experim. biol. and med. **20**. 519 (1923). — *C. H. Best* u. *D. A. Scott:* J. of biol. chem. **57**. 709 (1923). — [2]) *C. H. Best, Scott* u. *F. G. Banting:* Proceed. royal soc. Canada. Mai 1923; J. of americ. med. assoc. **81**. 382 (1923). — *C. H. Best, R. G. Smith* und *D. A. Scott:* Americ. J. of physiol. **68**. 161 (1924). — [3]) *C. H. Best* und *J. J. R. Macleod:* J. of biol. chem. **55**. XXIX (1923). — [4]) Vgl. *H. A. Piper, R. S. Allen* und *John R. Murlin:* J. of biol. chem. **58**. 321 (1923). — [5]) *Emil Abderhalden:* Z. f. physiol. Chemie. **142** (1925). — [6]) Vgl. hierzu auch *E. J. Witzmann* und *L. Livskis:* J. of biol. chem. **57**. 425 (1923). — *A. E. Epstein* und *N. Rosenthal:* Americ. J. of physiol. **70**. 225 (1924). — [7]) *C. M. Best* und *J. J. R. Macleod:* Americ. J. of physiol. **63**. 390 (1923). — [8]) *H. W. Dudley:* Biochem. J. **17**. 376 (1920). — *E. J. Witzmann* und *L. Livskis:* J. of biol. chem. **58**. 463 (1923). — [9]) Vgl. *E. Glaser* und *L. Wittner:* Biochem. Z. **151**. 279 (1924).

mellitus in mehr oder weniger großen Mengen Azetonkörper[1]) (β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton) im Blutplasma und im Harn. Nach parenteraler Zufuhr von Insulin tritt eine Abnahme der Überschwemmung des Blutes mit Zucker ein. Die Zuckerausscheidung durch die Nieren wird herabgesetzt bis aufgehoben. Die Azetonkörper verschwinden. Eine vorhandene Lipämie[2]) wird auch beseitigt. Es ist nicht nur geglückt, an Diabetes leidende Menschen mittels Insulin vor dem Tode zu bewahren und z. B. jene schwere, Coma diabeticum[2]) genannte Erscheinung zu beseitigen[3]), sondern es gelang auch pankreaslose Hunde durch tägliche Einspritzungen von Insulin Monate lang am Leben zu erhalten. Es blieb die Glukosurie aus. Die Tiere verhielten sich, wie im normalen Zustande[4]). Auffallend ist, daß die nach der Entfernung der Pankreasdrüse mit Fett reichlich infiltrierte Leber rasch von diesem befreit wird, wenn parenterale Zufuhr von Insulin erfolgt[5]).

Wird Insulin in genügend großen Dosen (bei Kaninchen reichen pro Kilogramm Körpergewicht von einem gereinigten Präparate im allgemeinen schon 0·25 *mg*) einem Kaninchen eingespritzt, dann ergeben sich folgende Erscheinungen. Die Tiere[6]) zeigen zunächst Hunger und Durst, bald tritt erhöhte Erregbarkeit in Erscheinung. Sie werden schreckhaft. Schließlich treten Krämpfe auf. Verfolgt man das Verhalten des Blutzuckers, dann findet man, daß sehr bald nach der Zufuhr des Insulins ein Absinken desselben einsetzt. Ist der Blutzuckergehalt auf etwa 0·045% gesunken, dann kommt es zu Krampfanfällen. Die Tiere gehen in diesem Zustande zugrunde, wenn nicht eingegriffen wird. Führt man enteral oder parenteral Traubenzucker zu, dann lassen die Krämpfe nach. Die Tiere können sich in erstaunlich kurzer Zeit aus einem lebensbedrohlichen Zustand erholen[7]). Besitzen die Tiere Glykogenvorräte, dann kann man diese durch Adrenalin zum Abbau bringen und so eine Zufuhr von Glukose in das Blut herbeiführen. Adrenalin versagt, wenn nicht ausreichend Glykogen zur Verfügung steht. Weitere Symptome der Insulinwirkung sind: Abnahme des Gaswechsels — zwar wird zunächst mehr Kohlensäure aus-

---

[1]) Vgl. Bd. I, Vorles. X. — [2]) Vgl. Bd. I, Vorles. X. — [3]) Vgl. u. a. *J. J. R. Macleod:* Brit. med. J. 833 (1922). — *Max Rosenberg:* Münchn. med. Wschr. **70**. 1290 (1923). — *C. v. Noorden* u. *S. Isaac:* Klin. Wschr. **2**. 1968 (1923). — *F. Umber:* Münchn. med. Wschr. **71**. 788 (1924). — *W. Falta, F. Depisch* u. *F. Högler:* Wiener Arch. f. inn. Med. **8**. 13 (1924). — Vgl. auch die Zusammenstellung von Literatur im: J. of metabolic research. **2**. 125 (1922). — *H. Staub:* Insulin. J. Springer, Berlin 1924. — *F. G. Banting, W. R. Campell* und *A. A. Fletcher:* J. of metabolic. research. **2**. 547 (1922). — *J. J. Macleod:* Lancet. **205**. 198, 591 (1923). — *H. Maclean:* Lancet. **204**. 1039 (1923). — *S. W. Bliß:* J. of metabolic research. **2**. 385 (1922). — *W. R. Campell:* Ebenda. **2**. 605 (1922). — [4]) *S. W. Bliß:* J. of metab. research. **2**. 385 (1922). — *N. F. Fischer:* Americ. J. of physiol. **67**. 634 (1924). — *E. Hédon:* C. r. de la soc. de biol. **90**. 920 (1924). — *E. Hédon* und *L. Hédon:* C. r. d. l'acad. des sciences. **178**. 1633 (1924). — *H. Penau* und *H. Simonnet:* Ebenda. **178**. 2208 (1924). — [5]) Vgl. *F. N. Allan, D. J. Bowie, J. J. R. Macleod* und *W. L. Robinson:* Brit. Journ. of experim. pathol. **5**. 75 (1924). — [6]) Jede Tierart reagiert in Einzelheiten auf Insulinzufuhr verschieden. Auch individuell sind Unterschiede vorhanden, d. h. man kann nicht eine Standarddosis angeben, die in jedem Falle gleich wirksam ist. Vgl. *F. G. Banting, C. H. Best, G. M. Dobbin* und *J. A. Gilchrist:* Americ. J. of physiol. **63**. 391 (1923); J. of pharm. and experim. ther. **21**. 191 (1923). — *A. Desgrez, H. Bierry* und *F. Rathery:* C. r. de la soc. de biol. **8**. 473 (1923). — *Emil Abderhalden* und *Ernst Wertheimer: Pflügers* Archiv. **203**. 439 (1924). — [7]) *F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, J. J. R. Macleod* und *E. C. Noble;* Americ. J. of physiol. **62**. 162 (1922). — *E. C. Noble* und *J. J. R. Macleod:* Ebenda. **64**. 547 (1923).

geschieden, jedoch nicht mehr Sauerstoff verbraucht. Bald sinkt die Kohlensäureausscheidung auch[1]). Ferner fällt die Körpertemperatur, und zwar auch dann, wenn das Wärmezentrum im Corpus striatum (höchstwahrscheinlich ein Sympathikuszentrum) gereizt wird[2]).

Wir müssen nun versuchen, uns aus den mittels Insulin hervorgerufenen Erscheinungen ein Bild über seine Bedeutung im Organismus zu machen. Zuvor sei hervorgehoben, daß die gleichen oder doch sehr ähnliche Symptome, wie wir sie eben als für das Insulin charakteristisch geschildert haben, auch dann auftreten, wenn auf einem anderen Wege eine Hypoglukoplasmie hervorgerufen wird. Eine solche tritt ein, wenn die Leber exstirpiert wird[3]). Es zeigen sich dann Störungen, die in jeder Hinsicht an diejenigen erinnern, die sich nach parenteraler Zufuhr von Insulin ausbilden. Dazu kommt, daß sie in der gleichen Weise zu beseitigen sind, nämlich durch Zufuhr von Zucker. Wird z. B. einem Hunde die Leber entfernt, dann zeigt das Tier während 3—6 Stunden ein ziemlich normales Befinden, dann folgt zumeist ganz plötzlich eine Periode mit den folgenden Erscheinungen: Muskelschwäche, Aufhören der Reflexe, allgemeine Schlaffheit. Die Reflexe kehren dann wieder. Es zeigt sich Übererregbarkeit. Es folgen Krämpfe, Erbrechen. Der ganze Zustand führt innerhalb von etwa zwei Stunden zum Tode. In dieser Phase des ganzen Zustandes nach Leberexstirpation ist die Pulszahl erhöht, der Blutdruck etwas vermindert und die Temperatur nach anfänglicher Erhöhung gesenkt. Die Untersuchung des Blutes zeigt ein fortwährendes Absinken des Zuckergehaltes. Sobald er nur noch 0·05% beträgt, zeigen sich die geschilderten Symptome. Der Tod tritt bei einem Zuckergehalt von 0·03% ein. Spritzt man Glukoselösung (Maltose, Mannose, wirken ebenso, schwächer Galaktose und Dextrin, unwirksam sind Rohrzucker und Lävulose) ein, und zwar 0·25—0·5 *g* pro Kilogramm Körpergewicht, dann steht das eben noch fast leblos daliegende Tier auf und zeigt physisch und psychisch weitgehende Erholung. Es lassen sich durch wiederholte Zuckereinspritzungen leberlose Hunde bis zu 34 Stunden am Leben erhalten, während sie sonst nach etwa 8 Stunden zugrunde gehen.

Von besonderem Interesse ist die Feststellung, daß sich Hunde, denen die Pankreasdrüse und die Leber fortgenommen werden[4]), genau so verhalten, als wäre nur das letztere Organ entfernt worden. Die Hypoglukoplasmie beherrscht das ganze Bild der Störungen. Wird zuerst die Pankreasdrüse exstirpiert und dann erst die Leber, so tritt an die Stelle der zuerst vorhandenen Hyperglukoplasmie rasch die Hypoglukoplasmie. Diese Feststellung zeigt, daß die Überschwemmung des Blutes mit Zucker nach der Entfernung der Pankreasdrüse bzw. nach Ausfall ihrer Inkretentsendung in innigem Zusammenhange mit der Leber steht[5]).

Im Mittelpunkt des Interesses steht die Tatsache, daß nach Fehlen der Pankreasdrüse und damit jenes im Insulin enthaltenen Inkretes der

---

[1]) Vgl. u. a. *H. W. Dudley, P. P. Laidlaw, J. W. Trevan* und *E. M. Boock:* J. of physiol. **57**. XLVII (1923). — *A. Krogh:* Deutsche med. Wschr. **49**. 1321 (1923). — [2]) Vgl. *J. Citron:* Med. Klinik. **20**. 1362 (1924). — [3]) *F. C. Mann:* Americ. J. of the med. sciences. **161**. 37 (1921). — *F. C. Mann* und *Th. B. Magath:* Arch. of internat. med. **30**. 73, 171 (1922). — Vgl. hierzu auch *F. Fischler:* Münchener med. Wschr. 1407 (1923). — [4]) *F. C. Mann* und *Th. Magath:* Arch. of internal med. **31**. 797 (1923). — [5]) Vgl. hierzu *F. C. Mann* und *Th. B. Magath:* Americ. J. of physiol. **65**. 403 (1923).

Zuckergehalt des Blutes rasch ansteigt. Die Nierenzellen greifen ein und scheiden unausgesetzt Glukose aus, trotzdem bleibt die Hyperglukoplasmie bestehen, weil beständig neuer Zucker nachströmt. Insulin drückt den Blutzuckergehalt unter die Norm herab. Es erzeugt eine Hypoglukoplasmie. Kommt in dieser Erscheinung nicht die Funktion des Inselapparates des Pankreas klar zum Ausdruck? Ist sie nicht im Sinne der Entsendung eines Inkretes zu deuten, das hemmend auf den Zufluß von Glukose einwirkt?[1]) Am nächsten liegend ist der Gedanke, daß diese Funktion durch die Begünstigung des Glykogenaufbaues und in der Erschwerung von dessen Abbau erfolgt[2]). Dazu könnte noch die Regelung der Umwandlung von Zucker in Fett und die Hemmung von dessen Rückverwandlung in Kohlehydrate kommen[3]). Es sei gleich vorweg genommen, daß diese letztere Anschauung vorläufig experimentell nicht bewiesen werden konnte. So hat man z. B. überlebende Organe — Leber, Herz — mit einer zuckerhaltigen Nährlösung durchspült und beobachtet, wieviel Glukose aus ihr verschwand. Dann wurde Insulin zugesetzt[4]). Zumeist wurde eine vermehrte Abnahme an Traubenzucker festgestellt, jedoch hielt damit die Zunahme an Glykogen nicht Schritt. Nun sind Versuche an überlebenden Organen durchaus nicht entscheidend. Es können sehr wohl im Organismus selbst Bedingungen vorhanden sein, die dem aus ihm entfernten Organ fehlen. Wesentlich ist, daß feststeht, daß aus der Durchspülungsflüssigkeit und im Organismus aus dem Blute Glukose in Zellen übertritt und im letzteren offenbar unter Insulinwirkung so rasch[5]), daß ein Ersatz nicht möglich ist. So kommt es zur Hypoglukoplasmie.

Wir haben nun bereits Einrichtungen kennen gelernt, die einen tiefgehenden Einfluß auf den Zuckergehalt des Blutes haben. Es sei an den Einfluß des Adrenalins auf den Glykogenabbau in der Leber erinnert. Es bewirkt überstürzten Abbau dieses Polysaccharides und bedingt eine Hyperglukoplasmie, wenn es in ausreichenden Dosen zugeführt wird. Nun erscheint das ganze Problem gelöst! Adrenalin wirkt im Sinne eines erhöhten Glykogenabbaues und wirkt dessen Bildung entgegen, und Insulin hat den umgekehrten Einfluß! Es gab einen einfachen Weg, um diese Möglichkeit experimentell zu prüfen. Trifft es zu, daß nach Wegfall der Pankreasdrüse bzw. des Insulins das Adrenalin den nun einzig herrschenden Inkretstoff in Hinsicht auf den Glykogenstoffwechsel darstellt, und diesem Umstande die Hyperglukoplasmie zu verdanken ist, so mußte nach Ausschaltung der Nebennieren bei Entfernung der Pankreasdrüse die Überschwemmung des Blutes mit Zucker ausbleiben. Das war nun nicht der Fall[6]). Diese Feststellung zeigt, daß die sehr einleuchtende Idee, wonach Adrenalin und Insulin Antagonisten sein sollten, nicht zutrifft.

---

[1]) Vgl. hierzu *N. A. Mc. Cornick, J. J. R. Macleod, K. O'Brien* u. *E. C. Noble:* Americ. J. of physiol. **63**. 389 (1923). — *N. A. Mc. Cornick, J. J. R. Macleod, E. C. Noble* u. *K. O'Brien:* J. of physiol. **57**. 234 (1923). — [2]) *v. Issekutz:* Biochem. Z. **147**. 264 (1924). — [3]) Vgl. hierzu *N. Laufenberger:* Z. f. d. ges. exper. Med. **42**. 570 (1924). — [4]) *J. Hepburn* und *J. A. Latchford:* Americ. J. of physiol. **62**. 177 (1922). — *E. C. Noble* u. *J. J. R. Macleod:* J. of physiol. **58**. 33 (1923). — *E. Brenckmann* u. *A. Feuerbach:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 1113 (1923). — [5]) Vgl. hierzu u. a. *Bissinger, E. J. Lesser* u. *K. Zipf:* Klin. Wschr. **2**. 2233 (1923). — [6]) *B. A. Houssay* u. *J. T. Lewis:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 1212 (1921). — *E. Hédon:* Arch. intern. de physiol. **18**. 213 (1921). — *G. N. Steward* u. *J. M. Rogoff:* Americ. J. of physiol. **65**. 319, 342 (1923). — Vgl. auch *F. M. Allen:* J. of metabol. research. **3**. 589 (1923).

Sollte die Pankreasdrüse mittels des Insulins die Überführung der Glukose in die Gewebe regeln und vielleicht ihren Abbau vorbereiten, d. h. aus ihr ein Produkt erzeugen, das zu diesem führt? Sollte es eine Aktivierung des Substrates geben [1]), wie man von einer solchen der Fermente gesprochen hat? Mir erscheint das als sehr wahrscheinlich. Vergessen wir nicht, daß bei der Zufuhr des Insulins mit Absicht der Organismus mit ihm überschwemmt wird, vor allem, wenn wir einen normalen Organismus vor uns haben. Seine Zellen besitzen den zur Durchführung des Kohlehydratumsatzes erforderlichen Gehalt an Insulin. Nun führen wir darüber hinaus solches zu und verschieben so ein vorhandenes Gleichgewicht. Es wird mehr Glukose als sonst verwandelt. Infolgedessen strömt aus dem Blute mehr Traubenzucker in die Zellen als sonst. Es ist ein Gefälle erzeugt worden, das sonst nicht in dem Maße eingetreten wäre. Darüber hinaus hemmt Insulin vielleicht den Glykogenabbau und die Umwandlung anderer Materialien, wie Aminosäuren und Fettbausteine, in Zucker.

Sehr naheliegend war auch die Idee, daß Insulin die Überführung von Glukose in die Stoffwechselendprodukte steigert, d. h. den Verbrauch an dieser in die Höhe treibt [2]). Es spricht jedoch nichts für diese Annahme. Es wird zwar berichtet, daß kurz nach erfolgter Insulinzufuhr der Gaswechsel und der respiratorische Quotient [3]) etwas gesteigert seien, bald erhält man jedoch ein ganz erhebliches Sinken. Der Umstand, daß es gelungen ist, eine Zunahme von Azetaldehyd festzustellen, wenn man zu Leberbrei Zucker und Insulin hinzufügt [4]), zeigt vielleicht an, in welcher Richtung die Wirkung des Pankreasinkretes zu suchen ist. Es greift vielleicht in den intermediären Stoffwechsel ein [5]) und beschleunigt diesen, ohne jedoch den Abbau der Zwischenprodukte bis zu Ende zu führen, vielmehr besteht die Möglichkeit der Bildung neuer Verbindungen [6]).

In diesem Zusammenhang müssen wir der auffallenden Beobachtung gedenken, daß Insulin in kürzester Zeit die Bildung der Azetonkörper unterdrückt. Mir scheint, daß diese Feststellung auch darauf hindeutet, daß das Insulin einen tiefen Einfluß auf den Zellstoffwechsel hat. Das Fallen des Zuckergehaltes im Blute ist eine durchaus sekundäre Erscheinung und sehr wahrscheinlich rein physikalisch durch das Auftreten eines

---

[1]) Der Idee, daß beim Diabetes mellitus und ganz allgemein beim Pankreasdiabetes der Traubenzucker in einer „passiven", d. h. nicht ohne weiteres angreifbaren Form zugegen sei und Insulin diese aktiviere, fehlt nach eigenen Beobachtungen zurzeit jede sichere Grundlage. Vgl. hierzu *J. A. Hewitt* u. *D. H. de Souza:* Biochem. J. **15**. 667 (1921). — *L. R. Winter* u. *W. Smith:* J. of physiol. **57**. 100 (1922). — *W. D. Forrest, W. Smith* u. *L. B. Winter:* J. of physiol. **57**. 224 (1923). — *S. van Crefeld:* The biochem. J. 860 (1923). — *G. S. Eadie, J. J. A. Macleod* u. *E. C. Noble:* Americ. J. of physiol. **65**. 462 (1923). — *S. J. Thannhauser* u. *M. Jenke:* Münchener med. Wschr. 196 (1924). — [2]) *G. Ahlgren:* Skand. A. f. Physiol. **44**. 167 (1923); C. r. de la soc. de biol. **90**. 1187 (1924); Klin. Wschr. **3**. Nr. 26 u. 27 (1924). — *E. J. Lesser:* Biochem. Z. **153**. 39 (1924). — [3]) Vgl. u. a. *B. R. Dickson, G. S. Edie, J. J. R. Macleod* u. *F. R. Pember:* Quart. J. of experim. physiol. **14**. 123 (1924). — [4]) *C. Neuberg, A. Gottschalk* und *H. Strauß:* Deutsche med. Wochenschr. **49**. 1407 (1923). — [5]) Vgl. hierzu u. a. *E. Toenniessen:* Klin. Wochenschr. **3**. 212 (1924). — *Th. Brugsch, A. Benatt, H. Horsters* u. *R. Katz:* Biochem. Z. **147**. 117 (1924). — *J. A. Collazo, M. Händel* u. *P. Rubino:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 23 (1924). — *R. Kuhn* u. *H. Baur:* Münchener med. Wochensch. 541 (1924). — [6]) Auch die alkoholische Gärung wird durch Insulin etwas beschleunigt, doch hält es schwer, zu entscheiden, ob ein spezifischer Einfluß vorliegt. Vgl. *Emil Abderhalden:* Fermentforschung. 8 (1924).

starken Gefälles für Glukose durch Verwandlung von solcher in den Geweben bedingt. Die Azetonkörper entstehen sehr wahrscheinlich weiter, jedoch folgt ihre Verwandlung Schlag auf Schlag, so daß es nicht zu einer Anhäufung von β-Oxybuttersäure, Azetessigsäure und Azeton kommt.

Wir erkennen, daß alle jene Fragestellungen, die nach Entdeckung des Pankreasdiabetes aufgetaucht sind, sich auch an das Insulin und seine Wirkung anknüpfen und einer eindeutigen Beantwortung harren. Die Isolierung eines in sehr kleinen Dosen wirksamen Stoffes aus der Pankreasdrüse, nämlich des Insulins, gestattet uns die einzelnen Möglichkeiten des Eingreifens des Pankreas in den Kohlehydratstoffwechsel bzw. den gesamten Stoffwechsel in eindeutiger Weise zu prüfen. Wenn auch das ersehnte Ziel noch nicht erreicht ist, so ist es schon bedeutungsvoll genug, daß eine ganze Reihe von „plausiblen" Ideen über die Wirkung des Pankreasinkretes, als unzutreffend ausgeschaltet werden konnte.

Eines steht wohl unzweifelhaft fest, die Idee, als ob Insulin einzig und allein in die Beziehung zwischen Glukose, Diastase und Glykogen eingreife und im wesentlichen über die Leber den Kohlehydratstoffwechsel beeinflusse, umfaßt nicht den ganzen Wirkungsbereich des Pankreasinkretes. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieses zentral und peripher [1]), d. h. in allen Körperzellen eingreift. In dieser Hinsicht ist die Beobachtung von Interesse, daß in der Hefe, in Pflanzen usw. Stoffe — Glukokinin genannt — aufgefunden worden sind [2]), die eine ähnliche Wirkung wie das Insulin entfalten, nur setzt sie später ein; ferner ist sie nicht so stark, doch können diese Unterschiede auch darauf beruhen, daß die aus dem erwähnten Material gewonnenen Produkte nicht so weit gereinigt waren, wie das Insulin. Es scheint, daß diese Stoffe Oxydasen sind oder ihnen doch nahe stehen [3]). Dazu kommt, daß es in weiter Verbreitung auch Stoffe gibt, die den Zuckergehalt des Blutes erhöhen. Es ist leicht möglich, daß ganz allgemein in den Zellen entgegengesetzt wirkende Stoffe vorkommen [4]), die beim Abbau der Glukose eine Rolle spielen und vielleicht auch bei der Zuckerbildung. Beim höher organisierten Tiere ist die Bildung dieser Stoffe vielleicht zentralisiert.

Wir wollen uns nun der Frage zuwenden, ob eindeutige Befunde bekannt geworden sind, die uns gestatten, Pankreas (bzw. Insulin) und Leber in bestimmte Beziehungen zu einander zu bringen. Der Umstand, daß nach Entfernung der Pankreasdrüse ein vermehrter Abbau und ein gestörter Aufbau [5]) von Glykogen beobachtet wurde [6]), und wir ferner wissen, daß Fermente an diesen Vorgängen beteiligt sind, hat zu der Vorstellung geführt, daß in der Leberzelle Ferment (Diastase) und Glykogen nebeneinander so eingelagert sind, daß beide nur unter bestimmten, von Fall zu Fall je nach Bedarf sich einstellenden Bedingungen in Beziehung

[1]) Vgl. u. a. *C. F. Cori, G. T. Cori* u. *G. W. Pucher:* J. of pharm. and exp. ther. **21**. 377 (1923). — *C. F. Cori, G. T. Cori* u. *H. L. Goltz:* Ebenda. **22**. 355 (1923). — *Rob. Wertheimer:* Med. Klinik. **20**. 632 (1924). — *E. Frank, M. Nothmann* u. *A. Wagner:* Klin. Wschr. **3**. 1404 (1924). — *Th. Brugsch* u. *H. Horsters:* Biochem. Z. **151**. 203 (1924). — [2]) *Collip:* J. of biol. chem. **57**. 65 (1923); **58**. 163 (1923). — *M. E. Dubin* u. *H. B. Corbitt:* J. of metab. research. **4**. 89 (1924). — *Th. Brugsch* u. *H. Horsters:* Biochem. Z. **147**. 150 (1924). — [3]) *E. Glaser* u. *L. Wittner;* Biochem. Z. **151**. 279 (1924). — [4]) Auch in Insulinpräparaten stößt man ab und zu auf zwei entgegengesetzt wirkende Stoffe. — [5]) *H. K. Barrenscheen:* Biochem. Z. **58**. 277 (1914). — [6]) *A. Fröhlich* und *L. Pollack:* Arch. f. experim. Path. u. Pharm. **77**. 265, 299 (1914).

treten. Diese werden vielleicht durch Pankreasinkrete beherrscht. Fehlen sie, dann treten in den Leberzellen Veränderungen ein, die bewirken, daß Diastase Glykogen zum Abbau bringt[1]). So lange wir jedoch nicht über den Zustand unterrichtet sind, in dem die Diastase in den Leberzellen enthalten ist, und nicht wissen, in welcher Art und Weise das Glykogen bald gegen einen Angriff durch diese geschützt, bald ihr preisgegeben ist, ist es nicht möglich, den Angriffspunkt des Insulins in diesem Vorgang klar zu legen.

Es sind zwei Fragen grundsätzlicher Natur, die entschieden werden müssen, ehe eine klare Einsicht in die Beteiligung des Pankreasinkretes am Stoffwechsel möglich ist, nämlich diejenige nach den Bedingungen, unter denen das Inkret im Organismus seine Wirkung entfaltet, und ferner welche Bedingungen es selbst schafft. Wir haben schon beim Adrenalin der interessanten Tatsache gedacht, daß seine Wirkung ganz wesentlich von solchen bestimmter Art abhängig ist. Wir sind in der Lage, diese experimentell zu schaffen. Das gleiche gilt nun auch für das Insulin[2]). Ernährt man Ratten mit einer kohlehydratfreien Nahrung, dann wirkt parenterale Zufuhr von Insulin viel schwächer, als wenn die Nahrung reich an Kohlehydraten ist. Vergleicht man zwei in der erwähnten Art ernährte Tiere, nachdem man beiden genau die gleiche Insulinmenge eingespritzt hat, dann zeigt dasjenige, das Kohlehydrate erhalten hat, schwere Erscheinungen: Krämpfe, starken Temperaturabfall, der Gaswechsel ist erheblich erniedrigt und der Blutzuckergehalt ist stark gesenkt. Das kohlehydratfrei ernährte Tier zeigt äußerlich betrachtet nur ganz geringfügige Erscheinungen. Gaswechsel, Blutzuckergehalt und Temperatur sind nur wenig erniedrigt. Genau umgekehrt verhalten sich die in der gleichen Weise gefütterten Tiere gegenüber Adrenalin. Die kohlehydratfrei ernährten Tiere zeigen auf dessen Zufuhr die größere Hyperglukoplasmie.

Wie soll man sich diese auffallende Erscheinung erklären? Vielleicht arbeiten Adrenalin und Insulin, ohne direkte Antagonisten zu sein, doch ständig zusammen, indem der eine Inkretstoff Vorgänge fördert und der andere sie hemmt. Die Abgabe der Inkrete ist von bestimmten Bedingungen abhängig. Eine solche könnte die Anwesenheit bestimmter Verbindungen im Organismus sein. Reichliche Zufuhr von Kohlehydraten kann zu einer Hyperglukoplasmie führen. Sie tritt dann ein, wenn es dem Organismus nicht gelingt, dem Blute das zuströmende Kohlehydrat zu entziehen und aus ihm Glykogen bzw. Fett zu bereiten. Es ist wohl möglich, daß bei Zufuhr von Kohlehydraten ein besonders eingestellter Anreiz zur Abgabe von Insulin entsteht[3]), und dadurch eine Hyperglukoplasmie verhindert wird. Ist diese Vorstellung richtig, dann müssen wir in Zukunft bei der Prüfung der Aufnahmefähigkeit der Leberzellen gegenüber zugeführten Kohlehydraten immer auch die Leistungsfähigkeit der Pankreasdrüse in bezug auf die Inkretbildung und -abgabe im Auge behalten. Eine alimentäre Glukosurie kann eine Minderfunktion von Leberzellen bedeuten, sie kann jedoch auch indirekt durch einen Mangel an Insulin bedingt sein.

---

[1]) Vgl. hierzu *E. J. Lesser:* Biochem. Z. **55**. 355 (1913); Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. **16**. 279 (1919). — *E. J. Lesser* u. *K. Zipf:* Biochem. Z. **140**. 445 (1923). — [2]) Vgl. hierzu *Emil Abderhalden* u. *Ernst Wertheimer: Pflügers* Archiv. **203**. 439 (1924). — [3]) Vgl. hierzu *F. G. Banting* u. *S. Ganus:* Americ. J. of physiol. **68**. 24 (1924).

Führen wir nun in der Nahrung reichlich Kohlehydrate zu, so überwiegt vielleicht die Insulinwirkung. Das Adrenalin kommt nicht zur Geltung, daher die bedeutende Hypoglukoplasmie bei künstlicher Insulinzufuhr. Es wird die an und für sich verstärkte Pankreasinkretwirkung noch erhöht.

Auf der anderen Seite wirken aus Eiweiß abstammende Produkte (vielleicht über den N. sympathicus) auf die Nebenniere ein und veranlassen diese zu einer Inkretion. Die mit einem Überschuß an Eiweiß unter starkem Zurücktreten der Kohlehydrate ernährten Tiere sind vielleicht als „Adrenalinorganismen" zu betrachten und die kohlehydratreich ernährten als „Insulintiere". Es enthüllt sich uns hier vielleicht eine fundamental wichtige Erscheinung, nämlich die, daß die Inkretion in mancher Hinsicht von der Nahrung beherrscht wird. Ihre Bestandteile bewirken direkt oder indirekt, daß die eine oder andere am Stoffwechsel beteiligte Drüse zur Funktion angeregt wird. Es ist leicht möglich, daß der Reiz durch bestimmte Inkretionsnerven übertragen wird. Auch für die Pankreasdrüse sind solche vorhanden, und zwar verlaufen sie im Nervus vagus[1]). Sollte im einen Fall der Sympathikus und im anderen der Parasympathikus die Führung haben?! Diese Frage läßt sich experimentell beantworten. Zuvor sei der folgenden Beobachtungen gedacht.

Es ist, wie schon S. 276 mitgeteilt, gelungen, die Wirkung von Adrenalin und Insulin dadurch stark zu beeinflussen, daß z. B. Kaninchen einerseits mit Hafer, andererseits mit Grünfutter ernährt werden. Die erstere Nahrung enthält mehr Anionen als Kationen, bei der letzteren liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Es reagieren nun die „basisch" ernährten Tiere auf Insulin viel stärker, als die „sauer" ernährten. Beim Adrenalin liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Man kann jederzeit am gleichen Tier die entsprechende Wirkung feststellen, wenn man Fütterungsperioden mit Hafer und Grünfutter sich abwechselnd folgen läßt. Ferner kann man ein „Hafertier" gleichzeitig mit Adrenalin und Insulin spritzen. Es überwiegt die Wirkung des ersteren, während beim „Grünfuttertier" die Insulinwirkung zutage tritt.

Bei dieser Art der Ernährung können wohl kaum die angeführten organischen Nahrungsstoffe maßgebend sein, vielmehr scheint eine Verschiebung des so wichtigen Säure-Basengleichgewichtes[2]) im Blute einen Einfluß auf die Wirkung der in Frage stehenden Inkrete zu haben. Die Alkalireserve wird bei den Hafertieren regelmäßig niedriger als bei den Grünfuttertieren gefunden. Daraus folgt, daß die ersteren bei einer Zunahme der H-Ionen weniger leicht mit diesen durch Abgabe von OH-Ionen fertig werden, d. h. es kommt leichter zu einer Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite. Diese ist für die Adrenalinwirkung, wie schon S. 270 betont, förderlich. Umgekehrt dürfte für die Insulinwirkung ein Überwiegen einer alkalischen Reaktion günstig sein.

Diese Beobachtungen eröffneten einen Weg, um zu prüfen, ob Adrenalin und Insulin unter Hervorrufung entgegengesetzter Wirkungen auf dem gleichen Wege in den Kohlehydrathaushalt eingreifen. Es gibt nämlich ein aus Mutterkorn isoliertes Produkt, Ergotamin genannt, das die fördernden Fasern des N. sympathicus lähmt. Wurden nun Tiere mit dieser Verbindung

[1]) *L. Asher* und *J. de Coral:* Z. f. Biol. **68**. 395 (1918). — *F. de Castro:* l. c. (Zitat 2, S. 285). — [2]) Vgl. hierzu auch *K. Beckmann:* Z. f. d. ges. experim. Med. **29**. 579 (1922); **42**. 424 (1924).

vorbehandelt, dann zeigte das Adrenalin bei sauer und bei kohlehydratarm ernährten Tieren keine erhöhte Wirkung mehr, während Insulin in seinem Verhalten durch gleichzeitige Wirkung von Ergotamin so gut wie unbeeinflußt blieb. Diese Feststellung liefert einen Beweis mehr für die Annahme, daß Insulin und Adrenalin keine Antagonisten sind. Die „saure" Nahrung bewirkt offenbar eine erhöhte Erregbarkeit des N. sympathicus. Daher kommt es, daß eine Adrenalinmenge, die unter gewöhnlichen Verhältnissen eine nur unbedeutende Wirkung hätte, bei den mit Hafer ernährten Tieren eine so starke Wirkung hervorbringt. Ergotamin vermindert die Erregbarkeit und verhindert so, daß das Adrenalin zur vermehrter Wirkung gelangt. Das Insulin steht offenbar in keiner direkten Beziehung zum vegetativen Nervensystem [1]).

Wir führen die eben mitgeteilten Beobachtungen, die neue Fragestellungen ergeben, in der Hauptsache deshalb an, weil sie uns einen tiefen Einblick in das außerordentlich fein abgestimmte Stoffwechselgetriebe eröffnen. Wie schon wiederholt betont, bedingt ein Vorgang automatisch den andern. Eine umfassende Selbststeuerung läßt eine Reaktion der anderen folgen. Bald wird dieses, bald jenes Inkret mobil gemacht. Es fördert oder hemmt Vorgänge, die bestimmte Reaktionen einseitig verschieben. Kaum hat ein bestimmter Sendbote eingegriffen, so sind Bedingungen entstanden, die entweder diesem Inkret ungünstig sind, oder es wird ein ihm entgegengesetzt wirkendes Produkt auf den Plan gerufen [2]). So ist es denkbar, daß z. B. ein Ansteigen des Kohlehydratgehaltes im Blute, und sei es noch so geringfügiger Natur (es kann im Laufe der Resorption von Zucker zustande kommen oder z. B. der Wirkung von Adrenalin zu verdanken sein), bewirkt, daß Inselzellen Insulin inzernieren. Ein Sinken des Zuckerspiegels bedingt ein Hervorlocken von Adrenalin.

Wenn auch die Verdauung dafür sorgt, daß im großen und ganzen immer die gleichen Stoffe zur Resorption gelangen, so bedeutet doch jeder Eintritt von Chymusbestandteilen in den Organismus eine ganz gewaltige Anforderung an die Tätigkeit ungezählter Zellarten. Insbesondere ist eine ganze Reihe von Inkretdrüsen in die bei der Bewältigung der unausgesetzt in kleinen Mengen in das Blut übergehenden Chymusstoffe stattfindenden Vorgänge eingespannt. Die Leberzellen sind in voller Funktion. Überall könnten sich Störungen ausbilden, wenn nicht fortwährend in den Zellen selbst vorhandene Stoffe, wie Fermente, Endokrete und von außen zugesandte Inkrete einwirken würden. Wir wissen noch wenig von der Bedeutung jedes einzelnen Stoffwechselproduktes für bestimmte Zellvorgänge. Wir müssen in die Beziehungen zwischen diesen und den Inkretstoffen eindringen. Wir müssen erfahren, welche Stoffwechselzwischenprodukte die Abgabe bestimmter Inkretstoffe veranlassen.

Nehmen wir einen anderen Fall: Muskelarbeit! Sofort setzen eine ganze Reihe von Maßnahmen ein. Das tätige Gewebe wird mit viel Blut versehen. Es erfolgt Zufuhr von Nahrungsstoffen und Wegnahme von Stoffwechselend- und vielleicht auch mancher -zwischenprodukte. Auch hier würden, wenn das gesamte Geschehen in unserem Organismus in ein und demselben Geleise weiterliefe, sehr bald tief gehende Veränderungen ein-

[1]) *Emil Abderhalden* und *E. Wertheimer: Pflügers* Archiv. **205**. 559 (1924); **206**. 451 (1924); **207** (1925). — [2]) *W. B. Cannon M. A. Mc. Iver* u. *S. W. Bliss* [Amer. J. of physiol. **69**. 46 (1924)] und *Y. Abe* [A. f. experim. Pharm. u. Path. **103**. 73 (1924)] berichten, daß während der Hypoglukoplasmie im Gefolge von Insulinzufuhr die Nebennieren in vermehrtem Maße Adrenalin aussenden.

setzen. Im Augenblick der Muskeltätigkeit erfolgen umfassende Maßnahmen, die unter anderem von Inkretstoffen geleitet, dafür sorgen, daß das nach allen Richtungen einsetzende Durchbrechen bestehender Gleichgewichte nicht zu einer endgültigen Verschiebung von solchen führen kann. Viele Vorgänge im Zellgeschehen sind reversibel. Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß ohne Zweifel Ionen bei all diesen Vorgängen eine bedeutsame Rolle spielen, und auch sie wiederum in Beziehung zu Inkreten stehen.

Nur dann, wenn wir uns nicht verleiten lassen, einen Einzelvorgang herauszuheben und zu versuchen, von ihm aus alles übrige Geschehen so zu beurteilen, als gäbe es in unserem Organismus die Möglichkeit, daß die unübersehbar lange Kette von Zellvorgängen an einer einzigen Stelle unterbrochen sein könnte, ohne daß nicht sogleich ungezählte ihrer Glieder auch Störungen zeigen, gelingt es uns, in die Tiefe der einzelnen Probleme einzudringen. Es ist gewiß unrichtig, das Wesen der Insulinwirkung vom Problem der Glykogenbildung aus allein beurteilen zu wollen. Ebenso wenig kann die Hypoglukoplasmie nach parenteraler Zufuhr von Insulin und das diese verursachende Abwandern von Zucker aus dem Blute für sich allein die Wirkung des Pankreasinkretes erschöpfen.

Wie zentral das Problem der Adrenalin- und Insulinwirkung liegt, erhellt schon allein aus dem Umstande, daß viele Forscher der Ansicht sind, daß die Kohlehydrate allein als Energiematerial für die Zellen in Frage kommen, und über sie auch der Stoffwechsel der Bausteine, der Fette und Proteine verläuft.

Es ist von großem Interesse, daß in neuerer Zeit mehr denn je, darüber nachgedacht wird, welche Bedeutung die Glykogenbildung für den Kohlehydratstoffwechsel hat. Handelt es sich wirklich nur um eine Festlegung von Zucker in kolloider Form, oder geht dabei mit den Zuckermolekülen eine Veränderung Hand in Hand? Erhält die Zelle beim Abbau des Glykogens α-, β- oder γ-Glukose oder entstehen Abbaustufen, die von den Zellen sofort in eine Form gebracht werden, in der sie zu bestimmten Funktionen dienen können?[1,2]) Alle diese Fragen erhellen, daß trotz der Entdeckung des Adrenalins, eines Inkretstoffes des Nebennierenmarkes, und des Insulins, eines solchen der *Langerhans*schen Inseln der Pankreasdrüse, und der Feststellung, daß beide Inkretstoffe in den Stoffwechsel und insbesondere den Kohlehydratstoffwechsel in entscheidender Weise eingreifen, noch sehr viele Rätsel unaufgelöst geblieben sind.

Wir müssen uns noch der Frage zuwenden, ob die Pankreasdrüse außer der Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels noch andere Inkretionsfunktionen ausübt. Wir wissen hierüber noch wenig Sicheres. Es wird behauptet, daß von ihr die Resorption von Chymusanteilen von seiten der Darmwand fördernd beeinflußt werde, und zwar gilt das vor allem für die Aufnahme der Fettbausteine.

---

[1]) Vgl. hierzu *E. Zunz* und *J. de Meyer:* Bull. de l'acad. méd. Brüssel. 1905. — *U. Lombroso:* Archiv. di fisiol. 8. 209 (1910). — *A. Visentini:* Archiv. di fisiol. 8. 144 (1910). — *R. Fleckseder:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **59**. 407 (1908). — *B. C. P. Jansen:* Zbl. f. Physiol. **25**. 105 (1901); Archiv. di farm. **13**. 15 (1912). — [2]) Alle diese Probleme werden in dem Augenblicke spruchreif, in dem wir einen klaren Einblick in die Struktur des Glykogens haben und erkennen, zu welchen Abbaustufen die Hydrolyse durch Fermente führt. Nach dieser Richtung sind große Fortschritte erzielt. Vgl. u. a. *Hans Pringsheim* (und Mitarbeiter): Berichte der Deutschen chem. Gesellsch. **57**. 1581 (1924).

Vorlesung 16.

Inkretorische Funktionen der Geschlechtsdrüsen.

An der Pforte des zu so großer Bedeutung gelangten Forschungsgebietes über das Eingreifen zahlreicher Organe mittels Aussendung bestimmter Stoffe mit spezifischen Wirkungen steht der grundlegende Versuch von *Berthold*[1]). Wir haben seiner schon S. 159 gedacht. Er zeigte, daß die Geschlechtsdrüsen und insbesondere der Hoden nicht nur die Aufgabe haben, Sekrete — Samenfäden und Eizellen — zu bilden und nach außen abzugeben, sondern darüber hinaus durch dem Blute anvertraute Sendboten auf bestimmte Zellfunktionen einzuwirken. Bei keinen anderen Organen sind „Fernwirkungen" so leicht erkennbar, wie bei den Geschlechtsdrüsen. Mit ihrer Entwicklung und namentlich mit der Bereitschaft zur Sekretion — Geschlechtsreife — gehen so tiefgehende Vorgänge im gesamten Organismus einher, daß der Zusammenhang zwischen ihrer Funktion und dem, was wir als Geschlechtscharaktere bezeichnen, frühzeitig erkannt wurde. Ganz besonders deutlich kommt diese Wechselbeziehung bei der Frau zum Ausdruck. Das Einsetzen der Menstruation verkündet uns, daß die Sekretionstätigkeit der Ovarien begonnen hat. Sie wiederholt sich periodisch, um in unserem Klima zwischen dem vierzigsten und dem fünfzigsten Lebensjahr aufzuhören. Es beginnt mit der „Klimakterium" genannten Periode des Lebens eine Folge von Veränderungen im Organismus, die im Zusammenhang mit dem Rückgang bestimmter Funktionen der Ovarien stehen. Lenkten schon die allgemein bekannten Zustandsänderungen in verschiedenen Lebensabschnitten die Aufmerksamkeit auf sich und wurde selbstverständlich frühzeitig der besondere Körperbau des Mannes und des Weibes in Zusammenhang mit den Geschlechtsdrüsen gebracht, so kam noch ein sehr umfangreiches Beobachtungsmaterial an Individuen hinzu, denen diese entfernt worden waren. Menschen und Tiere sind seit jeher aus verschiedenen Gründen kastriert, d. h. der Geschlechtsdrüsen beraubt worden. Die Folgeerscheinungen sind, je nachdem wachsende oder erwachsene Individuen zur Kastration kommen, verschiedene. Sie sind in jedem Falle ganz charakteristische. Daß somit die Geschlechtsdrüsen für die Entwicklung des Individuums von grundlegender Bedeutung sind, steht fest, jedoch bleibt die Frage, mit Hilfe welcher Maßnahmen sie ihren Einfluß ausüben. Es sei gleich hervorgehoben, daß die Geschlechtsdrüsen ihre Wirkung im Organismus in zwei Richtungen entfalten. Einmal sind von ihrer Funktion die mit

[1]) *A. A. Berthold:* Arch. f. Anat. u. Physiol. 42 (1849).

dem eigentlichen Geschlechtsapparat verknüpften Organe abhängig: beim männlichen Individuum die Nebenhoden, die Samenblasen, die Prostata, und die äußeren Geschlechtsorgane, beim weiblichen Organismus der Uterus mit seinen Adnexen und ebenfalls die äußeren Teile des Geschlechtsapparates. Ferner üben sie einen tiefgehenden Einfluß auf das Wachstum des Skelettes und alle jene weiteren Erscheinungen aus, die dem Geschlecht seinen besonderen Charakter verleihen[1]).

Wir haben nun eine ganze Reihe von Inkretionsorganen kennen gelernt und festgestellt, daß die Forschung in jedem Falle die gleichen Fragen aufgeworfen und sie in der derselben Art zu beantworten versucht hat. Einmal werden die Folgeerscheinungen nach Wegnahme eines bestimmten Organes studiert. Dann wird versucht durch Transplantation des entsprechenden Gewebes einen Ersatz zu schaffen und zugleich den Beweis zu erbringen, daß es ohne mit dem Nervensystem in Verbindung zu sein, bestimmte Funktionen erfüllen kann. Dann wird versucht, das Organ durch Auszüge aus ihm und schließlich durch bestimmte Substanzen zu ersetzen. Das Studium der Funktionen der Geschlechtsdrüsen hat den gleichen Weg genommen. Beginnen wir mit den Exstirpationsversuchen.

Wir verfügen in der ganzen Tierreihe und beim Menschen über ein reiches Material über die Folgen der Entfernung der Geschlechtsdrüsen. Beim Menschen sind es verschiedene Gründe, die zur Kastration geführt haben. Das Bibelwort Matthäus **19**, 12 (**5**, 29 und 30): „denn es sind etliche Verschnittene, die sind aus dem Mutterleibe also geboren, und sind etliche Verschnittene, die von Menschenhand verschnitten sind, die sich selbst verschnitten haben, um des Himmelreiches willen" hat seit Jahrhunderten immer wieder Veranlassung zur Kastration teils erwachsener, teils jugendlicher Personen gegeben[2]). Trotz Verbotes sind Sekten — hierher gehören die Skopzen — entstanden, die bei männlichen Individuen die Kastration — teils mit Entfernung bzw. Verstümmelung der äußeren Geschlechtsteile (großer Siegel), teils ohne diese (kleiner Siegel) — vollziehen und bei den weiblichen mehr oder weniger eingehende Verstümmelungen der Brüste und der äußeren Genitalien fordern. Ferner sind ständig Knaben kastriert worden, um gute Diskantsänger zu gewinnen. Endlich sind zum Zwecke der Bewachung von Harems Knaben und Männer der Hoden oder auch nur des Penis[3]) beraubt worden.

Wird die Kastration bei männlichen Individuen im jugendlichen Alter vollzogen, dann vollziehen sich zur Zeit der Pubertät keine beson-

---

[1]) Vgl. hierzu u. a. *Hugo Sellheim:* Münchener med. Wochenschr. Nr. 641 (1917). — [2]) *E. Pelikan:* Gerichtlich-medizinische Untersuchungen über das Skopzentum in Rußland nebst historischen Notizen. Deutsch von *N. Iwanoff*, mit 16 Tafeln. Ricker, Gießen 1876. — *J. Tandler* u. *S. Groß:* Wiener klin. Wochenschr. 1908; Arch. f. Entwicklungsmechanik. **27**. 35 (1909); **29**. 290 (1910); **30**. 235 (1910). — Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. J. Springer, Berlin 1913. — *W. Koch:* Skopzen. Veröffentl. aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie. 2. Bd. Heft 3, G. Fischer, Jena 1921. — Vgl. zu dem ganzen Problem auch *Conrad Rieger:* Die Kastration. G. Fischer, Jena 1900. — [3]) In der Literatur werden Fälle von richtiger Kastration oder von bloßer Wegnahme äußerer Geschlechtsteile unter Erhaltenbleiben der Geschlechtsdrüsen vielfach mit dem gleichen Namen (Eunuchen) bezeichnet. Man sollte die Namen Kastraten und Eunuchen nur sinngemäß anwenden.

deren Erscheinungen. Der Kehlkopf zeigt nicht das in dieser Zeit übliche starke Wachstum. Er bleibt nebst Stimmbändern auf einer kindlichen Stufe der Entwicklung. Daher kommt es, daß die Stimmlage sich nicht ändert. Es fehlt die Mutation. Dem Kehlkopf fehlt die Prominentia laryngea, auch bleibt die Verknöcherung aus. Der Haarwuchs in den Achselhöhlen, im Gesicht (Bart) und an den Geschlechtsteilen unterbleibt entweder ganz, oder es finden sich wenige, flaumähnliche Haare. Besonders auffällig ist die Entwicklung des Skelettes. Es fällt vor allem ein Mißverhältnis zwischen Extremitäten- und Rumpflänge auf (vgl. Abb. 73). Die Arme und Beine sind gegenüber der normalen Entwicklung viel zu lang[1]). Die Epiphysenfugen sind zu einer Zeit, in der sie beim normalen Individuum verschwunden sind, noch vorhanden. Das Becken behält kindlichen Charakter. Von ganz besonderem Interesse ist die Feststellung, daß Frühkastraten eine vergrößerte Sella turcica aufweisen[2]). Es liegt dieser Erscheinung eine vergrößerte Hypophyse zugrunde (vgl. hierzu S. 220). Die Muskulatur der Kastraten ist zumeist schlaff und wenig entwickelt. Charakteristisch sind Fettansammlungen an den Nates, den Mammae, den Trochanteren und den Cristae iliacae. Ferner finden sich Fettansätze in der Unterbauchgegend und am Mons veneris. Es können diese Fettablagerungen sehr verschiedene Grade erreichen. Mitunter kommt es zu einem ganz außerordentlichen Fettansatz.

Abb. 73.

Skopze. 24 Jahre alt (angeblich im 5. Lebensjahre kastriert). Gesamtlänge 184 *cm*. Spannweite 204 *cm*. Unterlänge 108 *cm*. Entnommen: *Julius Tandler* und *Siegfried Groß*, Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Julius Springer, Berlin 1913.

Sehr interessante Ergebnisse hat die Untersuchung des Urogenitalapparates ergeben. Es läßt sich nämlich in sehr schöner Weise die Unabhängigkeit des uropoëtischen Apparates von dem letzteren nachweisen. Beim Frühkastraten finden wir das Corpus cavernosum urethrae und den den Bulbus umgebenden M. bulbocavernosus in einer dem Alter entsprechenden Entwicklung, dagegen sind die Corpora cavernosa penis und der M. ischiocavernosus in dieser stehen geblieben. Die Vesicae seminales und die Prostata bleiben ebenfalls in der

[1]) Vgl. hierzu auch *L. Launois* u. *Roy:* Rev. intern. méd. 1903. — [2]) *J. Kon: Zieglers* Beitr. **44** (1908). — *Schönemann: Virchows* A. f. path. Anat. u. Physiol. **129** (1892).

ganzen Ausbildung zurück. Auch das Vas deferens zeigt deutlich den fehlenden Einfluß der Hoden.

Von größtem Interesse ist der Befund, daß die Libido sexualis beim Menschen trotz fehlender Geschlechtsdrüsen vorhanden sein kann. Beim Tiere kommt es dagegen ohne sie wohl nie zu einer richtigen Brunst. Diese Feststellung darf bei der Beurteilung von Erfolgen bei darniederliegendem Geschlechtstrieb nie außer acht gelassen werden. Beim Menschen sind die Geschlechtsfunktionen ohne Zweifel in einem viel höheren Maße mit Funktionen des Gehirns verknüpft, als beim Tier, bei dem vielleicht nach dieser Richtung überhaupt keine Bahnung vorhanden ist. Neben unbedingten und bedingten Reflexen stellen sich beim Menschen noch eine ganze Reihe komplizierter Komplexe ein, die in die ganze Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen eingreifen. Nicht nur sie beherrschen in tiefgehender Weise zahlreiche Organe des Körpers und bestimmen Temperament, Charakter und die gesamte Stimmung, sondern sie selbst sind wieder von bestimmten Einflüssen abhängig, die zentral bedingt sind. So kann es zu Hemmungen kommen, die ein vollständiges Darniederliegen der Libido sexualis zur Folge haben, ohne daß ihm eine Funktionseinstellung der Geschlechtsdrüsen bzw. der komplizierten Mechanismen der Bereitstellung der äußeren Geschlechtsorgane entspricht. So kann dann leicht, wenn die vorhandene Sperre durchbrochen wird, ein Ersatz oder ein Wiederaufleben der Funktionen der Geschlechtsdrüsen vorgetäuscht werden. Aus diesem Umstande heraus erklären sich viele Widersprüche in den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen. Keine andere Funktion ist so „subjektiv" beeinflußbar, wie diejenige der Kopulationsorgane, d. h. die Bahn zu ihnen braucht nicht über die Geschlechtsdrüsen zu gehen.

Die Kastration zeitigt beim männlichen Individuum auch dann noch Folgen, wenn die unter dem Einfluß der Geschlechtsdrüsen sich herausbildenden Merkmale des Organismus voll entwickelt sind. Es kommt zu Rückbildungen. Es bildet sich Fettsucht aus. Die Haare ergrauen. Sie fallen in vermehrtem Maße aus. Die Libido sexualis geht zurück und erlischt schließlich. Auch die Psyche wird tiefgehend verändert. Ähnliche Erscheinungen beobachten wir übrigens in allerdings individuell verschiedenem Grade und in recht verschiedenem Alter beim Greis. Man kann sehr wohl auch dem Sinne nach von einem „Klimakterium" beim Manne sprechen. Unter normalen Verhältnissen stellen die Geschlechtsdrüsen beim Manne ihre Funktionen nicht plötzlich ein. Es ist ein allmähliches Zurückgehen die Regel. Dementsprechend bilden sich die Ausfallserscheinungen im Laufe der Zeit nach und nach aus. Gewiß beruht ein großer Teil der Erscheinungen des Greisenalters auf einem Versiegen der Funktionen der Geschlechtsdrüsen. Sehr schwer ist, zu entscheiden, inwiefern deren Tätigkeit von anderen Organen beeinflußt ist. Wir haben Beziehungen zur Hypophyse, zur Epiphyse, zur Schilddrüse, zur Thymus und vor allen Dingen zur Nebenniere, bzw. zum Interrenalsystem. Es ist nun wohl möglich, daß eines dieser Gewebe primär versagt und dann die Geschlechtsdrüsen in ihren Leistungen beeinträchtigt werden. Es ist jedoch auch der umgekehrte Fall denkbar, und endlich könnten alle genannten Organe zusammen primär durch ein noch unbekanntes „Etwas" beeinflußt sein, das das Altern herbeiführt.

Viel weniger unterrichtet sind wir über die Folgen der Frühkastration beim Weibe. Aus naheliegenden Gründen — der Eingriff ist ein sehr

schwerer — sind keine einwandfreien Fälle von Wegnahme der Ovarien bei im Wachstum begriffenen Mädchen bekannt[1]). Die wenigen, nicht eindeutig genug belegten Fälle zeigten Fehlen der ausgebildeten Mammae, keine Schamhaare, keine charakteristische Fettablagerung, Fehlen des weiblichen Typus der Skelettentwicklung und insbesondere des Beckens, Fehlen der Menstruation. Recht häufig sind die Ovarien bei erwachsenen Personen entfernt worden. Erfolgt die Kastration jenseits der Menopause, so sind die Folgen beträchtlich geringer, als wenn sie vor dieser Periode ausgeführt wird[2]). In diesem Falle beobachten wir Aufhören der Menstruation, und damit der mit ihr in Zusammenhang auftretenden periodischen Schwankungen in der Körpertemperatur, des Pulses, des Blutdruckes, des Stoffwechsels und vor allem auch des Befindens[3]). Es wird ferner der Uterus allmählich kleiner, die Portio verwandelt sich in ein kleines Wülstchen, der Muttermund wird eng. Dazu tritt ein Verschwinden des Flimmerepithels im Uterus und in den Tuben. Die Vagina zeigt auch Rückbildungsvorgänge. Mehrfach wird ein Tieferwerden der Stimme, Bartwuchs, Rückbildung der Mammae (andererseits wird auch vereinzelt über das Auftreten von Milchsekretion nach Wegnahme der Ovarien berichtet)[4]) geschildert. Zahlreich sind Mitteilungen über das Verhalten des Geschlechtstriebes. Er ist zumeist herabgesetzt, bis aufgehoben. Auf die beobachteten allgemeinen Erscheinungen, wie Hitzegefühl im Kopf, Schlaflosigkeit usw., sowie die psychischen Störungen wollen wir hier nicht eingehen.

Zahlreich sind Beobachtungen an Tieren, denen im jugendlichen oder seltener im späteren Alter die Geschlechtsdrüsen fortgenommen worden sind. Es handelt sich dabei einerseits um Eingriffe, die mit der Absicht unternommen werden, die Folgeerscheinungen zu studieren, andererseits wird die Kastration zu rein praktischen Zwecken durchgeführt, nämlich zur Hervorbringung von zahmen Arbeitstieren und ferner von Masttieren. Während bei den männlichen Individuen das Verschneiden Wegnahme der Hoden bedeutet, ist dasjenige bei weiblichen durchaus nicht immer gleichbedeutend mit Exstirpation der Eierstöcke. Diesem Umstande muß bei der Beurteilung der Folgeerscheinungen nach Kastration Rechnung getragen werden. Für unsere Darstellung kommen natürlich nur Untersuchungen an Tieren in Frage, bei denen unter Kontrolle die Geschlechtsdrüsen entfernt worden sind. Der Umstand, daß Tiere nach erfolgter Wegnahme ihre große Lebhaftigkeit und Wildheit einbüßen, zeigt uns schon, wie tiefgehend der Einfluß der Kastration auf den Organismus ist. Es braucht nur an den Vergleich eines Hengstes mit einem kastrierten Pferde, eines Stieres mit einem Ochsen erinnert zu werden. Das kastrierte Tier neigt zu Fettansatz. Es hängt dies einerseits damit zusammen, daß es nicht so lebhaft in seinen Bewegungen ist, wie ein normales Tier. Dazu kommt dann noch, daß der Stoffwechsel eine Abnahme erfährt.

---

[1]) *Hugo Sellheim* [Archiv für Frauenkunde und Konstitutionsforschung. **10**. 215 (1924)] beschreibt ein 21jähriges Mädchen, bei dem der Habitus einer Kastratoiden infolge von aus unbekannten Gründen nicht voll zur Entwicklung gekommenen Ovarien vorhanden war. — [2]) *E. Alterthum:* Beitr. zur Geburtshilfe u. Gynäkol. **2**. 13 (1899). — *A. Martin:* Kastration der Frauen. *Eulenburgs* Real-Enzykl. 3. Aufl. 1894. — [3]) *L. Mandl* u. *O. Bürger:* Die biologische Bedeutung der Eierstöcke nach Entfernung der Gebärmutter. Deuticke, Leipzig u. Wien 1907. — [4]) *Th. Landau:* Berliner klin. Wochenschr. **49**. 1744 (1912). — *J. Halban:* Archiv f. Gynäkol. **75**. (1905). — *Grünbaum:* Deutsche med. Wsch. 1907. — *H. Sänger:* Monatschr. f. Gynäk. u. Geburtsh. **36**. 436 (1912).

Die bei im jugendlichen Alter kastrierten Tieren gemachten Erfahrungen decken sich in weitgehender Weise mit den oben beim Menschen geschilderten Beobachtungen. Bei den verschiedenartigsten Tierarten konnte ein tiefgehender Einfluß auf die Entwicklung des Skelettes festgestellt werden. Vor allem zeigt sich verstärktes Längenwachstum der Röhrenknochen und verzögerte Verknöcherung der Epipysenfugen[1]). Man gewinnt den Eindruck, als ob die Geschlechtsdrüsen einerseits modifizierend in manche Einzelheiten der Entwicklung der Skeletteile und namentlich auch des Schädels eingreifen und andererseits bewirken, daß eine gewisse Hemmung im Wachstum namentlich der Röhrenknochen einsetzt, die am vollendetsten sich in der Verknöcherung des Epiphysenknorpels auswirkt. So lange diese nicht eingetreten ist, kann das Längenwachstum fortschreiten. Es sei z. B. darauf hingewiesen, daß der Schädel eines Stieres und einer Kuh viele geschlechtsspezifische Merkmale tragen, die demjenigen des früh kastrierten männlichen und weiblichen Tieres fehlen. Im frühen Lebensalter (z. B. im ersten halben Jahre) kastrierte Rinder zeigen unter sich im Skelettbau ähnliche Züge. Die Tiere sind infolge des gesteigerten Längenwachstums der Röhrenknochen größer als Kühe und Stiere. Alle Beobachtungen stimmen darin überein, daß ein kastriertes Männchen nicht, wie man früher annahm, weibliche Eigenschaften im Skelettbau und in anderen Merkmalen zeigt. Ebensowenig entwickelt sich ein frühkastriertes Weibchen zu einem männlichen Habitus, vielmehr entsteht etwas Drittes, ein geschlechtsloser Typus. Es sei zu diesem Ausdruck, bemerkt, daß wir uns nicht vorstellen, daß dieser Zustand ein Zurückgehen der Entwicklung auf einen hypothetischen asexuellen Typus des Embryonallebens bedeutet. Vielmehr haben wir bei den Frühkastraten Individuen vor uns, deren ganze Entwicklung schwer gestört ist. Die einzelnen Inkretionsorgane greifen in ihren Funktionen vielfach ineinander ein. Auch die Keimdrüsen bilden ein Glied in dieser Reihe. Ihr Fehlen bedeutet nicht einfach den Ausfall einer bestimmten, nur ihnen direkt zugehörenden Funktionsgruppe, vielmehr werden auch andere Organe und damit deren Funktionen geschädigt. Der geschlechtslose Typus erinnert stark an eine nicht über den kindlichen Habitus hinaus erfolgte Entwicklung. Man hat den ganzen Zustand auch Infantilismus genannt. Ohne Zweifel umfaßt diese Bezeichnung nicht den ganzen Zustand, jedenfalls gilt er nur für die körperliche Entwicklung und auch hier muß abgewartet werden, inwieweit dem äußerlich sichtbaren kindlichen Habitus der feinere Bau der einzelnen Gewebe entspricht. Vorsichtiger ist es jedenfalls, von einem asexuellen Typus zu sprechen, der aus der Resultante mehrerer Wirkungen sich ableitet. Die Gechlechtsdrüsen sind zwar ausgeschaltet, wir wissen jedoch, daß andere Organe, wie Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Thymus, Hypophyse, Epiphyse auch an der Ausbildung des Skelettes beteiligt sind. Unter ihrem Einfluß kann die Entwicklung des Knochensystems ohne Zweifel über den rein kindlichen Charakter hinausgeführt werden.

Übereinstimmend wird berichtet, daß die verschiedenen Anteile des Geschlechtsapparates, wie Samenblasen, Prostata, äußere Geschlechtsteile

[1]) *E. Steinach: Pflüger*s Arch. **56**. 304 (1894). — *F. A. H. Marshall:* J. of physiol. **43**. 247 (1911). — *H. Sellheim:* Beiträge zur Geburtsh. u. Gynäk. **2**. 236 (1899). — *K. Franz:* Ebenda. **13**. (1909). — *J. Tandler* u. *K. Keller:* Zentralbl. f. Physiol. **23**. Nr. 26 (1909); Arch. f. Entwicklungsmech. **31**. 289 (1910).

in der Entwicklung stehen bleiben bzw. bei erwachsenen Tieren Rückbildungen erfahren. Ferner besteht Neigung zu Fettansatz. Der Stoffwechsel ist herabgesetzt[1]), jedoch nicht in jedem Falle. Leider fehlen gründliche Untersuchungen über Einzelfragen des Stoffwechsels noch vollkommen. Vor allem interessiert uns, ob der Mineralstoffwechsel durch die Kastration beeinflußt wird. Auf alle Fälle finden sich keine in die Augen springenden Störungen des Gesamtstoffwechsels. Hervorheben wollen wir noch, daß in der Regel nach Kastration die Brunst ausbleibt.

Wir wollen uns nun noch nach einigen Besonderheiten in der Tierreihe umsehen. Vor allem fesseln unser Interesse Vorgänge, die ohne

Abb. 74.

3jähriger Rehbock mit seinem letzten Geweih vor der Kastration.
Entnommen: *Hugo Sellheim*, Z. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **74**. 362 (1914).

weiteres als mit den Funktionen der Geschlechtsdrüsen in Zusammenhang stehend zu erkennen sind. So zeigen eine Reihe von Tieren die Eigentümlichkeit, daß sie Geweihe bilden und diese periodisch abwerfen und wieder neu bilden. Andere behalten die entsprechenden Gebilde ohne Wechsel bei. In diesen Fällen führt die frühzeitige Kastration zu einer verringerten Hornbildung[2]), doch ist das nicht bei jeder Tierart der Fall. Bei Ziegenböcken beobachtet man, daß falls die Kastration vor der Ausbildung des

[1]) *A. Loewy* u. *Richter:* Zbl. f. Physiol. **16**. 449 (1903). — *Paechtner:* Verhandl. der physiol. Gesellsch. 1906. — *Sh. Tsubura:* Biochem. Z. **143**. 291 (1923). — [2]) Vgl. u. a. *F. H. Marshall* u. *J. Hammond:* J. of physiol. **48**. 171 (1914).

Stirnzapfens vorgenommen wird, die Hornbildung entweder ganz ausbleibt, oder es kommt zur Ausbildung eines kleineren Hornes, als dem normalen Tier entspricht. Besonders interessant ist die Verfolgung der Geweihbildung bei Zerviden[1]). Sie fällt in die Zeit der sexuellen Unproduktivität. In der Periode der Brunst wird das Geweih abgeworfen. Die Geweihbildung stellt an den Organismus große Anforderungen, gilt es doch neues Knochen-

Abb. 75.

5jähriger Rehbock mit einem fortwährend wachsenden Geweih. Etwa $1^1/_2$ Jahre nach der Kastration. Das gleiche Tier wie in Abb. 74.
Entnommen: *Hugo Sellheim,* Z. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **74**. 362 (1914).

gewebe zu bilden. Kastriert man Rehe, bevor die Bildung des Stirnzapfens eingesetzt hat, dann unterbleibt die Geweihbildung für immer. Diese Tatsache war schon Aristoteles bekannt. Am Schädel dieser Tiere sieht man höchstens Andeutungen der Stirnzapfen. Wird die Kastration beim geschlechtsreifen Tiere vorgenommen, dann setzt eine fortdauernde Knochenproduktion ein. Es fehlt die Hemmung, die beim nicht kastrierten

[1]) *A. Rörig:* A. f. Entwicklungsmechan. **8**. 382, 633 (1899); **10**. 525, 618 (1900/1901); **20**. 507 (1906); **25**. 423 (1998). — *J. Tandler:* Anzeiger der Wiener Akad. 1910. — *Hugo Sellheim:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **74**. 362 (1914).

Tiere intermittierend einsetzt. Es kommt zur Bildung von ganz phantastischen Wucherungen des Knochengewebes. Man hat von einem Perückengeweih gesprochen (vgl. Abb. 74—76)[1]. Wird die Kastration in einem Zeitpunkt vorgenommen, in dem ein fertig gebildetes Geweih vorhanden ist, dann wird dieses noch abgeworfen, und dann setzt das ununterbrochene Knochenwachstum ein.

Abb. 76.

Perückengeweih eines in der Gefangenschaft kastrierten Rehbockes.
Entnommen: *J. Tandler* und *S. Groß*, l. c. J. Springer, Berlin 1913.

Es sind auch bei Vögeln Kastrationsversuche durchgeführt worden[2]) doch sind deren Ergebnisse insofern mit Vorsicht aufzunehmen, als nur in wenigen Fällen bei Weibchen eine Wegnahme der Ovarien erfolgt ist. Eindeutiger sind die Kastrationsversuche an männlichen Individuen. Es zeigen

[1]) Vgl. *Raesfeld:* Rehwild. Paul Parey, Berlin 1906. — [2]) *A. A. Berthold:* Arch. f. Anat. u. Physiol. 42 (1849). — *H. Sellheim:* Beitr. z. Gynäk. u. Geburtsh. 1. 229 (1898); 2. Heft 2 (1899). — *H. Poll:* Sitzungsb. d. Gesellsch. Naturforscher, Berlin. Nr. 6, 331 (1909). — *A. Pézard:* J .of gen. physiol. 3. 271 (1921).

sich auch hier, wenn wachsende Tiere zum Versuch verwendet werden, in der Regel Störungen im Knochenwachstum. Die Röhrenknochen werden länger als sonst. Die Epiphysenknorpel verknöchern später, als unter normalen Verhältnissen. Es finden sich ferner Veränderungen in der Entwicklung der Kämme, der Bartläppchen, der Sporen und der Steißfedern (vgl. Abb. 77). Auch bei Amphibien ließen sich ganz charakteristische Einflüsse der Kastration nachweisen[1]), und zwar am sichersten beim Männchen, weil bei ihm zur Zeit der Brunst bestimmte schon von außen sichtbare Veränderungen eintreten. Es entwickeln sich z. B. beim Frosch bei Beginn der Spermatogenese besonders stark die Samenblasen, die Daumenschwiele[2]) und Muskeln des Armes, die bei der Umklammerung des Weibchens in Funktion treten. Es handelt sich nicht um die völlige Neubildung von Organen und Geweben, vielmehr werden schon vorhandene ganz wesentlich vergrößert[3]). Bei Tritonen bleibt nach erfolgter Kastration beim Männchen die charakteristische Vergrößerung des Schwanz- und Rückenkammes sowie die besondere Färbung aus[4]). Auch bei Fischen sind vereinzelt Beobachtungen vorhanden, die zeigen, daß periodisch mit dem Beginn der Brunst einsetzende Veränderungen im Organismus an die Anwesenheit der Geschlechtsdrüsen gebunden sind[5]).

Kurz streifen wollen wir die Beobachtung, daß bei den Schmetterlingen sich auch dann, wenn sie im Raupenstadium kastriert worden sind, die für das betreffende Geschlecht charakteristischen Merkmale, wie Färbung und Gestalt der Flügel und Form und Ausbildung der Fühler, ausbilden[6]). Darnach wären bei diesen Tieren die Geschlechtsdrüsen zur Ausbildung der besonderen Geschlechtsmerkmale nicht erforderlich. Ferner liegen Beobachtungen der folgenden Art vor[7]). Bei gewissen Krabben (Stenorhynchus phalangium, Eupagurus Bernhardus usw.) dringen gewisse Parasiten der Klasse der Isopoden (Asseln), der Familie der Bopyriden angehörend, in die Geschlechtsdrüsen ein. Es kommt dabei zu einer vollständigen Zerstörung des Gewebes, d. h. es vollzieht sich eine Kastration. Hierbei kommt es namentlich dann, wenn diese in frühester Jugend männliche Tiere betrifft, zu einer vollständigen Verwischung der männlichen Merkmale, die bei den Krabben ebenso wie die weiblichen recht gut ausgebildet sind. Die der männlichen Geschlechtsdrüse beraubten Tiere nehmen mehr und mehr das Aussehen von Weibchen an. Wir hätten somit hier den be-

---

[1]) *E. Steinach: Pflüger*s Arch. **56**. 304 (1894); Zbl. f. Phys. **24**. 551 (1910). — *M. Nussbaum: Pflüger*s Archiv. **126**. 519 (1909); **129**. 110 (1909). — *W. Harms: Pflüger*s Archiv. **128**. 25 (1909). — [2]) Vgl. hierzu insbesondere *Harms*: Zool. Anzeiger **39**. Heft 4 (1912); *Pflüger*s Archiv. **128**. 25 (1909) u. Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Gustav Fischer, Jena 1914. — [3]) Über das besondere Verhalten der Kröten vgl. *E. Guyénot* u. *K. Ponse:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 4, 129 (1923). — [4]) *G. Bresca:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **29**. 403 (1910). — *M. Aron:* C. r. de l'acad. des sc. **177**. 141 (1923). — Vgl. über Heterotransplantationen bei Tritonen, Regenwürmern. *W. Harms:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **34**. 90 (1922). — [5]) Vgl. hierzu *W. Kolmer* u. *F. Scheminszky: Pflüger*s Archiv. **194**. 352 (1922). — *R. Courrier:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 939 (1921); C. r. de l'acad. des sc. **174**. 70 (1922). — [6]) *J. Th. Oudemans:* Zool. Jahrb. **22**. 71 (1898). — *J. Meisenheimer:* Zool. Anzeiger. **32** (1908). — *St. Kopec:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **33**. 1 (1911); Zool. Anzeiger. **43**. 65 (1913). — [7]) *A. Giard:* C. r. de l'acad. des sciences. **103**. 84 (1886); **105**. 1113 (1888); **109**. 324, 708 (1892); C. r. de la soc. de biol. 464 (1898). — *F. A. Potts:* Quart. J. microscop. scienc. 50 (1906). — *G. Smith:* 29. Monographie über Fauna und Flora des Golfes von Neapel. 1906.

Abb. 77.

1. 15 Monate alter Hahn. — *2.* 15 Monate alter Kastrat (Kapaun). — *3.* 15 Monate alte Henne.
Entnommen: *Hugo Sellheim,* Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk. **1**. 229 (1898).

sonderen Fall, daß nach Wegnahme der Geschlechtsdrüsen nicht ein asexueller Typus entsteht, sondern heterosexuelle Merkmale in den Vordergrund treten.

Hier sei angefügt, daß wiederholt bei kastrierten Wirbeltieren[1]) und vor allem auch beim Menschen und hier wieder insbesondere bei der Frau heterosexuelle Züge beobachtet worden sind: bei männlichen Kastraten Milchbildung und bei weiblichen Entwicklung einer tiefen Stimme und vor allem einer „männlichen" Behaarung (Schnurrbart usw.). Vielfach sind derartige Beobachtungen ohne erfolgte Kastration im Verlauf des Klimakteriums gemacht worden. Diese heterosexuellen Züge sind durch die Annahme erklärt worden, daß Reste von heterosexuellem Keimgewebe vorhanden seien, die sich nach Stillegung der Funktion der homosexuellen Keimdrüse geltend machen sollen. Sollte bei den kastrierten Krabbenmännchen etwas Ähnliches vorliegen? *Biedl*[2]) gibt eine andere sehr interessante Erklärung. Es hat sich herausgestellt, daß die die männliche Geschlechtsdrüse zerstörenden Parasiten ausschließlich weiblichen Geschlechtes sind. Sie sind es vielleicht, die nunmehr im „besetzten" Organismus die Führung übernehmen und Stoffe aussenden, die diesen umstimmen. Wir werden bald erfahren, daß etwas Derartiges durchaus denkbar ist, denn es lassen sich sogar hoch organisierte Wirbeltiere durch Austausch der Keimdrüsen in ihrem Geschlechtscharakter tiefgehend beeinflussen. Trifft die gegebene Deutung zu, dann wäre zugleich ein Beweis dafür erbracht, daß die Geschlechtsdrüsen nicht artspezifisch wirken, sondern in ganz anderen Organismenarten ihre geschlechtsspezifische Wirkung geltend machen können. Der Empfänger der Inkrete antwortet dann je nach seiner Art in artspezifischer Weise.

Die Untersuchungen über die Folgeerscheinungen der vollständigen Entfernung der Keimdrüsen lassen erkennen, daß sie keine lebenswichtigen Organe darstellen, wenigstens gilt dies für das einzelne Individuum. Vernichtet ist nämlich das Leben über das Individuum hinaus, d. h. die Fähigkeit der Fortpflanzung. Das der Geschlechtsdrüsen beraubte Individuum besitzt eine ganz andere Einstellung seines Innenlebens. Es fehlen den Tieren die periodisch auftretenden Erscheinungen der Brunst und die damit verbundenen tiefgreifenden Umgestaltungen im Organismus. Das gesamte Dasein vollzieht sich in gleichmäßigem Einerlei. Es fehlen die Gipfel und Täler. Beim Weibe bleibt die Menstruation aus, und es sind alle jene Funktionen unmöglich geworden, die sich an ein befruchtetes Ei anschließen und vom gesamten Genitalapparat Höchstleistungen verlangen.

Findet die Kastration beim erwachsenen Individuum statt, dann können, abgesehen von frühzeitigem Altern, die Erscheinungen insbesondere, was die Psyche und die geistigen Leistungen anbetrifft, geringfügige sein. Es sei in dieser Richtung auf den Kirchenvater *Origines,* den Feldherrn *Narses* und den Philosophen *Abélard* hingewiesen. Sie alle waren Kastraten. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn die Exstirpation der Keimdrüsen vor dem Eintritt der Geschlechtsreife vorgenommen wird, und zwar sind die Folgeerscheinungen um so größer, je früher sie vollzogen

---

[1]) *A. Lingel:* In.-Diss. Freiburg i. B. 1900. — [2]) *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. 3. Aufl. Bd. II. S. 225 (1916).

Abb. 78.

Weiblicher kastratoider Typus (Infantilismus). 16 Jahre alt. Gesamtlänge 179 *cm*, Unterlänge 100 *cm*, Oberlänge 79 *cm*. Entnommen: *J. Tandler* und *S. Groß*, l. c. J. Springer, Berlin 1913.

wird. Der Frühkastrat zeigt die bereits erwähnten Störungen im Knochenwachstum — sein Abschluß ist verzögert. Es kommt zu einem Stehenbleiben der gesamten Entwicklung auf einem kindlichen Zustand. Nun beobachtet man besonders häufig beim weiblichen Geschlecht, ohne daß eine Kastration erfolgt wäre, einen ganz ähnlichen Habitus [1]). Man spricht von einem kastratoiden [2]) Zustand. Man führt ihn auf eine Unterfunktion der Keimdrüsen zurück. Bei ausgesprochenen Fällen findet sich die gleiche Wachstumsstörung, wie bei den Kastraten — zu lange Extremitäten (vgl. Abb. 78). Ferner sind alle besonderen Geschlechtsmerkmale nur angedeutet, oder sie fehlen vollkommen — beim Weibe sind die Brustdrüsen nicht entwickelt, die Warze hat ein Aussehen wie beim Kinde. Die Behaarung in der Achselhöhle und am Schamberg ist geringfügig, oder sie fehlt ganz, kurz und gut, es besteht ein mehr oder weniger ausgesprochener asexueller Zustand (wenigstens in Hinsicht auf die Geschlechtscharaktere). Die äußeren und inneren Anteile des Genitalapparates sind in der Entwicklung zurückgeblieben [3]). Die Menstruation kann vollkommen fehlen.

Es ist fraglich, ob die Bezeichnung Hypofunktion der Geschlechtsdrüsen das Wesen des ganzen, auch Infantilismus genannten Zustandes wiedergibt. Wir wissen, daß geringe Anteile der Keimdrüsen deren Funktionen erfüllen können.

---

[1]) Vgl. u. a. *G. Peritz:* Der Infantilismus. Ergebnisse der inneren Med. **7**. 405 (1911). — *B. Wolff:* Archiv für Kinderheilkunde. **57** (1912). — Vgl. ferner zu allen diesen Problemen *B. Aschner:* Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1918. — [2]) Der vielfach gebräuchliche Ausdruck „eunuchoid" ist unrichtig. — [3]) Vgl. insbesondere den von *H. Sellheim* [Arch. f. Frauenkunde. **10**. 215 (1924)] beschriebenen Fall.

Verschiedene Forscher haben sich bemüht, ausfindig zu machen, eine wie große Menge von Keimdrüsengewebe genügt, um seine Funktionen zu entfalten. Es zeigte sich z. B., daß beim Hahn 0·5 *g* funktionierendes Hodengewebe ausreichen[1]). Bei jugendlichen Meerschweinchen genügt 1% vom normalen Hodengewicht, bei der Maus reichen 4% aus[2]). Sinkt die Keimdrüsenmenge unter die erforderliche Menge, dann kommt es zu einer Verzögerung in der Einwirkung auf den Organismus, d. h. bei jugendlichen Individuen treten die Geschlechtscharaktere nicht voll in Erscheinung, und bei erwachsenen gehen diese zurück. Es kann der vollkommene Kastratentypus erreicht werden. Erst dann, wenn das zurückgelassene Stück Keimdrüse oder das transplantierte genügend funktionstüchtiges Gewebe regeniert haben, setzt die Entwicklung der charakteristischen Geschlechtsmerkmale ein. Man kann in diesen Fällen wohl von einer Unterfunktion sprechen, es scheint jedoch, daß sie sich in einem Ausbleiben jeder sichtbaren Wirkung äußert. In dem Augenblicke, in dem sich die Inkrete Geltung verschaffen, vollzieht sich die typische Entwicklung. Man hat von einem „Alles- oder Nichtsgesetz" gesprochen[3]) und will damit zum Ausdruck bringen, daß unter einer gewissen Schwelle überhaupt kein Einfluß auf den Organismus in Hinsicht auf die Entwicklung der Geschlechtscharaktere sich geltend macht. Ist diese erreicht, dann setzt er ein. Es gibt nach dieser Ansicht keine abgestufte Inkretwirkung der Keimdrüsen. Vielleicht liegt hier eine ganz allgemeine Regel vor, nur dürfte diese Wirkungsschwelle keine absolute, unveränderliche Größe darstellen, vielmehr kann die Erregbarkeit jener Zellen und Substrate, die beeinflußt werden, erhöht oder herabgesetzt sein. Schon *Foges*[4]) hatte übrigens darauf aufmerksam gemacht, daß bei erwachsenen Individuen ein kleineres Stück Keimgewebe ausreicht, um die ausgebildete, geschlechtsspezifische Anlage zu erhalten, als für ihre Entwicklung erforderlich ist.

Diese Feststellungen lassen vermuten, daß die Ursache der ganzen Erscheinungen des Infantilismus beim Menschen tiefer liegen. Die Keimdrüsen sind ihrerseits in ihrer Funktion von anderen Organen abhängig und haben, um ihre Aufgaben erfüllen zu können, zur Voraussetzung, daß jene Gewebe, auf die sie mittels Inkreten einen Einfluß ausüben sollen, in einem Zustand sich befinden, der Reaktionen zur Auslösung bringt. Es ist leicht möglich, daß eine gemeinsame Störung mehrere Gewebe gleichzeitig trifft. Auf alle Fälle darf der Ausdruck Hypofunktion nur dann angewandt werden, wenn sich damit eine klare Vorstellung an Hand von sicheren Ergebnissen verbinden läßt. Wenn wir einmal die Inkrete aus den Keimdrüsen kennen und ihre Menge bestimmen können, dann werden wir auf diesem noch recht dunklen Gebiete vorwärts kommen. Gestreift sei noch der Gedanke, daß eine, namentlich während der Schwangerschaft auftretende Erkrankung des Knochensystems, genannt Osteomalazie, in

---

[1]) *A. Pézard:* C. r. de l'acad. des sc. **172**. 89, 176 (1921); J. of general physiol. **3**. 271 (1921). — [2]) *A. Lipschütz, B. Ottow* u. *Karl Wagner:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 42 (1921). — *A. Lipschütz, A. Wagner* u. *E. Kropman:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 122 (1922). — *A. Lipschütz:* Skand. Archiv f. Physiol. **43**. 45 (1923). — [3]) *A. Lipschütz, Karl Wagner* u. *Felix Bormann*: *Pflüger*s Archiv. **188**. 76 (1921); C. r. de la soc. de biol. **86**. 238 (1922). — *A. Lipschütz, B. Ottow* u. *Karl Wagner:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **51**. 66 (1922). — [4]) *A. Foges: Pflüger*s Archiv. **93**. 39 (1902).

Zusammenhang mit den Ovarien gebracht[1]) worden ist. Diese Vorstellung hat durch die Beobachtung, daß in der Tat die Keimdrüsen die Knochenentwicklung beeinflussen, eine Vertiefung erhalten. Endlich sei noch erwähnt, daß man wiederholt Kinder beobachtet hat, die in jugendlichem Alter eine ganz außergewöhnliche Entwicklung aufwiesen und im 3. bis 9. Lebensjahr alle Zeichen der Geschlechtsreife zeigten, ohne daß eine Störung im Gebiete der Hypo- und Epiphyse feststellbar war[2]). Man hat von einer Hyperfunktion der Keimdrüsen gesprochen, doch erscheint diese Bezeichnung in ihrer allgemeinen Form irreführend. Es handelt sich offenbar um ein zu frühes Einsetzen von Funktionen, die normalerweise zur Zeit der Pubertät sich geltend machen. Dabei bleibt die Möglichkeit offen, daß nicht ein zu frühes Einsetzen eines qualitativ besonders zusammengesetzten Inkretes erfolgt, sondern daß in der Tat die Quantität eine Rolle spielt. In diesem Falle wäre die Bezeichnung „Hyperfunktion" berechtigt. Solange jedoch weder in der einen noch in der anderen Richtung bestimmte Feststellungen vorliegen, spricht man wohl besser von einer vorzeitigen Pubertät im Anschluß an eine vorzeitige Vollfunktion der Geschlechtsdrüsen. Die Geschlechtsreife und damit die des gesamten Organismus ist vordatiert! Es äußert sich das an der gesamten Körperentwicklung. Das Wachstum des Skelettes wird frühzeitig abgeschlossen, indem die Epiphysenknorpel früher als sonst verknöchern. Das Körpergewicht ist ein auffallend großes (ein Knabe von sechs Jahren wog z. B. 38·8 *kg* und war 132 *cm* hoch).

Wir sehen, daß auch auf diesem Gebiete ohne unser Zutun Erscheinungen in der Entwicklung und der Funktion der Keimdrüsen zutage treten, die unsere Kenntnisse über ihre Leistungen zu erweitern geeignet sind. Vor allem können wir Vergleiche zwischen den Folgen eines vollkommenen Wegfalles der genannten Organe und einem Versagen derselben bei ihrem Vorhandensein im Organismus ziehen.

Steht nun nach den eben gegebenen Darlegungen auch fest, daß die Keimdrüsen dem Organismus einen ganz bestimmten sog. Geschlechtscharakter verleihen, so bleibt doch noch die Frage bestehen, auf welchem Wege sie ihre Wirkungen entfalten. Sie wurde zunächst durch Transplantationsversuche und durch Untersuchungen eindeutig beantwortet, bei denen Keimdrüsensubstanz verfüttert oder aus ihnen bereitete Produkte enteral und parenteral dem Körper zugeführt wurden, und zwar handelte es sich bei den „reinen" Versuchen um kastrierte Organismen, bei denen entweder schon Ausfallserscheinungen bestanden, oder aber es galt, solche im voraus zu verhindern. Wir haben den grundlegenden Versuch von *A. A. Berthold* schon besprochen (S. 159) und auch schon erwähnt, daß *Brown-Séquart* (S. 159) an sich selbst den Einfluß der Aufnahme von Hodensubstanz beobachtet und damit die Organotherapie auf wissenschaftliche Grundlagen gestellt hat. Wir wollen im folgenden einige besonders interessante Beobachtungen mitteilen. Zunächst sei hervorgehoben, daß die Autotransplantation, d. h. die Verpflanzung eigener Gewebe, die

---

[1]) *H. Fehling:* Archiv f. Gynäk. **28** (1890); **29** (1891). — *H. Sellheim:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **74**. 362 (1914); Archiv f. Frauenkunde. **10**. 215 (1924). — *J. Veit:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **77**. 49 (1910). — [2]) *B. Neurath:* Ergebnisse der inneren Medizin. **4** (1909). — *J. Lenz:* Archiv f. Gynäk. **99**. 67 (1913). — *Sacchi:* Riv. sperim. di freniatr. **21**. 149 (1895). — *J. v. Verebély:* Wiener klin. Wschr. 501 (1912). — *John Philipps* u. *G. L. Lambright:* Arch. of pediatr. **37**. 282 (1920).

besten Ergebnisse liefert. Unter günstigen Verhältnissen kommt es nach einigen regressiven Vorgängen zur Regeneration. Es können dann Hoden und Ovarien durch Jahre hindurch in jeder Hinsicht gut funktionieren. Die Homotransplantation, d. h. die Überpflanzung von Geweben der eigenen Art, zeitigt bereits ungünstigere Resultate. Es kommt zu Resorptionsvorgängen. Diese erreichen ihr Ziel besonders rasch, wenn eine Heterotransplantation vorgenommen wird, d. h. wenn Organe von anderen Arten Verwendung finden[1]). Vorausgeschickt sei, daß durch zahlreiche Feststellungen erwiesen ist, daß eine Geschlechtsdrüse vollkommen ausreicht. Handelt es sich um ein Ovarium, dann zeigt dieses ein ganz bedeutendes Wachstum[2]). Beim Hoden erfolgt, falls es sich um jugendliche Individuen handelt, ebenfalls eine lebhafte Entwicklung des im Organismus zurückgebliebenen Organes, jedoch geht diese nicht über jenen Zustand hinaus, der zur Pubertät erreicht wird[2]).

Die ersten Versuche, die eindeutig bewiesen haben, daß Hodenzelleninhalt imstande ist, bei kastrierten Tieren die Brunstorgane zur Entwicklung zu bringen, sind die folgenden. Dem braunen Landfrosch, Rana fusca, wurden zur Zeit der Brunst die Hoden weggenommen, und darauf Teile davon in den Rückenlymphsack gebracht[3]). Samenblase, Daumenschwiele und Vorderarmmuskeln zeigten die für die Brunstperiode charakteristischen Wachstumserscheinungen. Auch stellte sich der Umklammerungsreflex ein. Wird ein Froschmännchen zur Zeit der Brunst an der Brusthaut berührt, dann kommt es reflektorisch zu einer Kontraktion der Armmuskeln. Bei den geschilderten Versuchen waren die Hodenstückchen nicht angewachsen. Sie wurden mit der Zeit resorbiert. Als Folge zeigte sich ein Rückgang in der Entwicklung der Brunstorgane.

Ganz besonders interessant ist die Beobachtung[4]), daß nach Entfernung von zentral gelegenen Hemmungszentren für den Umklammerungsreflex dieser nun auch außerhalb der Brunstzeit ausgelöst werden kann. Es scheint somit, da man jederzeit bei kastrierten Männchen durch Einspritzung von Hodensubstanz in den Rückenlymphsack den Umklammerungsreflex herstellen kann, als ob durch diese jene außerhalb der Brunstzeit vorhandene Hemmung ausgeschaltet würde.

Es ist dann auch gelungen, Hodengewebe zum Anheilen zu bringen[5]). Dadurch wurden die Erfolge nachhaltiger. Auch bei Vögeln gelang die Transplantation von Hodengewebe[6]). Übereinstimmend wird berichtet, daß die charakteristischen Geschlechtsmerkmale des Hahnes bei kastrierten Tieren zur Entwicklung kamen, jedoch nie in vollem Umfange. Es sei hier auch gleich die Beobachtung angeführt, wonach bei kastrierten Hähnen Kämme und Bartlappen wuchsen, als ihnen Hodensubstanz verfüttert

---

[1]) Vgl. z. B. *A. Tschernischoff: Zieglers* Beiträge. **59**. 162 (1914). — [2]) *Carnichael* u. *Marshall:* J. of physiol. **36**. 431 (1908). — *H. Arai:* Americ. J. of anat. **28**. 59 (1920). — *Tamm:* C. r. de la soc. de biol. **86**. 240 (1922). — *A. Lipschütz:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 60 (1922); **89**. 1137 (1923); Skand. Arch. f. Physiol. **43**. 45 (1923). — [3]) *M. Nußbaum:* Sitzungsber. der niederrhein. Gesell. f. Naturf. und Heilk. 1904 und 1906; *Pflügers* Arch. **126**. 519 (1909). — *E. Steinach:* Zbl. f. Physiol. **24**. Nr. 13 (1910). — *W. Harms: Pflügers* Arch. **128**. 25 (1909); **133**. 27 (1910). — [4]) *E. Steinach:* Zbl. f. Physiol. **24**. Nr. 13 (1910). — *W. Harms: Pflügers* Arch. **133**. 27 (1910). — [5]) *R. Meyns: Pflügers* Arch. **132**. 433 (1919). — [6]) *A. Foges:* Zbl. f. Physiol. **12**. 898 (1898). — *H. Sellheim:* Beiträge zur Geburtsh. u. Gynäk. 2. Heft 2 (1899). — *A. Foges: Pflügers* Arch. **93**. 39 (1902).

wurde[1]). Viele Versuche der erwähnten Art, d. h. Ersatz von fortgenommenen Hoden durch Einpflanzung von Gewebe dieses Organes sind auch an Säugetieren mit vollem Erfolg durchgeführt worden[2]). Das gleiche gilt auch für Transplantationen von Ovarien[3]). In jedem Falle unterschieden sich jene Kastraten, denen Geschlechtsdrüsen in funktionsfähigem Zustand eingepflanzt wurden, sehr deutlich von den reinen Kastraten. Als besonders charakteristisch sei der folgende Fall angeführt[4]). Ein Meerschweinchen, das eben Junge geworfen hatte, wurde kastriert. Nach wenigen Tagen wurde die Milchabsonderung schwach. Sie hörte nach 8—10 Tagen ganz auf. Die Vorwölbungen der Mammae verschwanden. Die Zitzen wurden klein und atrophisch. Nun wurden subkutan zwei Ovarien eingepflanzt. Schon nach 16 Tagen begannen die Zitzen sich wieder zu strecken. Die Mammae wölbten sich wieder. Es setzte wieder Milchsekretion ein. Das Tier wurde brünstig und begattet. Bei der Sektion fand sich ein mächtig ausgebildeter Uterus. Bei einem Rattenmännchen, bei dem alle Folgen der Kastration sich geltend machten, bewirkte die Implantation von Hodengewebe, daß Prostata und Samenblasen, die stark atrophiert waren, sich wieder erholten. Es zeigte sich wieder Brunst.

Von ganz besonderem Interesse sind Beobachtungen an Menschen. Es steht fest, daß Männer, denen beide Hoden entfernt oder bei denen deren Funktion vernichtet ist, vor den Folgen des Fehlens dieses Organes bewahrt bleiben, wenn es gelingt, Hodengewebe so in den Organismus einzupflanzen, daß es funktionsfähig bleibt[5]). Besonders überzeugend sind Beobachtungen an Frauen, bei denen Ovarien eingepflanzt wurden, weil sich keine Menstruation zeigte, und der ganze Entwicklungszustand des Genitalapparates auf einer kindlichen Stufe zurückgeblieben war. Es wurde wiederholt das Auftreten der Menstruation festgestellt[6]). Ferner kam es zur Entwicklung des Uterus usw.

Endlich ist auch der Parabioseversuch[7]) zur Erhärtung der Tatsache, daß die Geschlechtsdrüsen mittels Inkretstoffen ihre Funktionen er-

---

[1]) *A. Loewy:* Ergebnisse der Physiol. II (1). 130 (1903). — [2]) *Knauer:* Zbl. f. Gynäk. **20**. 524 (1896); **22**. 201 (1898). — *Gregorieff:* Zbl. f. Gynäk. 1897. — *Walther Schultz:* A. f. Entwicklungsmechanik. **29**. 79 (1910). — *E. Sechi:* Riv. di biol. **5**. 329 (1923). — *E. Steinach;* Zbl. f. Physiol. **24**. Nr. 13 (1910). — *E. Retterer* u. *S. Voronoff:* C. r. de la soc. de biol. **84**. 104 (1921). — [3]) *Knauer:* Zbl. f. Gynäk. **20**. 524 (1896); **22**. 201 (1898).; A. f. Gynäk. **60**. 322 (1900). — *A. Foges:* Wiener klin. Wschr. 615 (1907); 271 (1908). — *W. E. Castle* u. *J. C. Philipps:* Science. **30**. 312 (1909); **38**. 783 (1913). — *J. Halban:* Wiener klin. Wschr. 1243 (1899); Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gynäk. **12**. 496 (1901). — *F. H. A. Marschall* u. *W. A. Jolly:* Phil. Transact. royal soc. B. **198**. 123 (1905); Proceed. of the phys. soc. XXVI (1906). — [4]) *E. Steinach:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **46**. 12 (1920). — [5]) Vgl. u. a. *Rob. Lichtenstern:* Münchener med. Wschr. Nr. 19 (1916); Jahresk. f. ärztl. Fortbildung. **11**. 8 (1920); Z. f. urol. Chirurgie. **6**. 305 (1921); Die Überpflanzung der männlichen Keimdrüse. Julius Springer, Berlin 1924. — *L. L. Stanley:* Endocrinology. **5**. 708 (1921). — *E. Kreuter:* Deutsches A. f. Chir. **172**. 402 (1922) — *Rich. Mühsam:* Deutsche med. Wschr. **46**. 823 (1920). — *E. Retterer* u. *S. Voronoff:* J. d'urol. **15**. 417 (1923). — *Serge Voronoff:* Greffes testiculaires. Gaston Doin, Paris 1923.; Quatre-trois greffes du singe à l'homme. Gaston Doin, Paris 1924. — [6]) *R. T. Morris:* New York med. J. **62**. 436 (1895). — *J. H. Glaß:* Med. news New York. **74**. 523 (1899). — *A. B. Dudley:* Post graduate New York. **15**. 546 (1900). — *O. Pankow:* Zbl. f. Gynäkol. 1040 (1908). — *E. Engel:* Berliner klin. Wschr. 985 (1912). — *F. H. Martin:* Surg. gynecol. and obstetrics. **35**. 573 (1922). — [7]) *Sauerbruch* u. *Heyde:* Münchener med. Wschr. Nr. 4 (1908). — Vgl. auch *R. Matsuyama:* Frankfurter Z. f. Pathol. **25**. 436 (1921). — *N. Yatsu:* Anat. record. **21**. 217 (1921).

füllen, herangezogen worden. Am interessantesten ist in dieser Richtung eine Beobachtung an zwei von Geburt an vereinigten Mädchen[1]) — eine von der Natur hergestellte Parabiose! Das eine davon wurde schwanger. Wir werden bald erfahren, daß in diesem Zustande die Ovarien bzw. bestimmte Teile davon in besonders deutlicher Weise ihren Einfluß auf bestimmte Organe, wie Uterus, Milchdrüsen usw. geltend machen. Es zeigte nun auch das nicht gravide Mädchen deutliche Schwangerschaftszeichen!

Wir haben wiederholt erwähnt, daß die Milchdrüse in ihrer Entwicklung von der Funktion der Ovarien abhängig ist. Während der Gravidität bemerken wir in ihr ganz gewaltige Umwandlungen. Wir kommen darauf noch zurück. Es erfolgen alle Vorbereitungen zur Aufnahme der Milchbildung und -abgabe. Es besteht darüber kein Zweifel, daß ihre Ausbildung zu dem genannten Zwecke durch Inkretstoffe herbeigeführt wird, die von den Eierstöcken und vielleicht auch noch von anderen Stellen ausgesandt werden. Daß die Milchdrüsenzellen von diesen Inkretstoffen auf dem Blutwege direkt erreicht werden, ergaben Transplantationsversuche der folgenden Art. Es wurde eine Milchdrüse beim Meerschweinchen auf ein Ohr transplantiert[2]). Auch sie zeigte Milchbildung während der Schwangerschaft.

Daß der gesamte Geschlechtsapparat mit Einschluß aller mit seinen Funktionen verknüpften Organen, ohne in Verbindung mit dem Zentralnervensystem zu sein, in Zeiten der größten Inanspruchnahme in vollkommener Weise funktioniert, beweist der folgende, in sehr vielen Beziehungen bedeutungsvolle Versuch. Wir haben seiner schon S. 50 gedacht. Einer Hündin wurde im Zustande der Trächtigkeit das Rückenmark vom oberen Brustmark an bis zum Sakralmark vollständig zerstört[3]). Die Geburt ging ganz normal vor sich. Die Milchdrüsen zeigten lebhafte Milchsekretion.

Bei den bis jetzt besprochenen Inkretionsorganen ist allem Anschein nach wohl in den Zellen selbst ein besonderer Artcharakter vorhanden, während hingegen der Funktionscharakter in den ganzen Tierreihen, soweit die entsprechenden Organe vorhanden sind, im wesentlichen derselbe ist, so daß angenommen werden darf, daß auch die Inkretstoffe gleicher Natur sind. Bei den Keimdrüsen dagegen haben wir es — wenigstens insoweit die Zweigeschlechtigkeit herausgebildet ist — mit Organen zu tun, bei denen die Verhältnisse anders liegen können. Warum zeigt der Besitzer von Hoden einen männlichen Habitus, und weshalb finden wir bei den Individuen, die Ovarien aufweisen ganz andere Merkmale? Sind die Inkrete beider Gewebsarten ganz verschiedene, oder liegen die Verhältnisse so, daß der „Erfolgsorganismus" einen besonderen Typus darstellt, der bereits einen bestimmten Charakter aufweist. In diesem Falle würden die Keimdrüseninkrete nicht einen bestimmten Geschlechtscharakter bewirken, sondern nur eine bestimmte Anlage zur Entwicklung bringen. Mit anderen Worten: sind die Keimdrüseninkrete die Ursache einer bestimmten Differenzierung der Körperzellen, oder gibt es Organismen, in deren Gewebe die Zellen einen bestimmten Typus (männlicher und weiblicher) darstellen? Im letzteren Falle könnte man sich ganz gut vorstellen, daß ein und

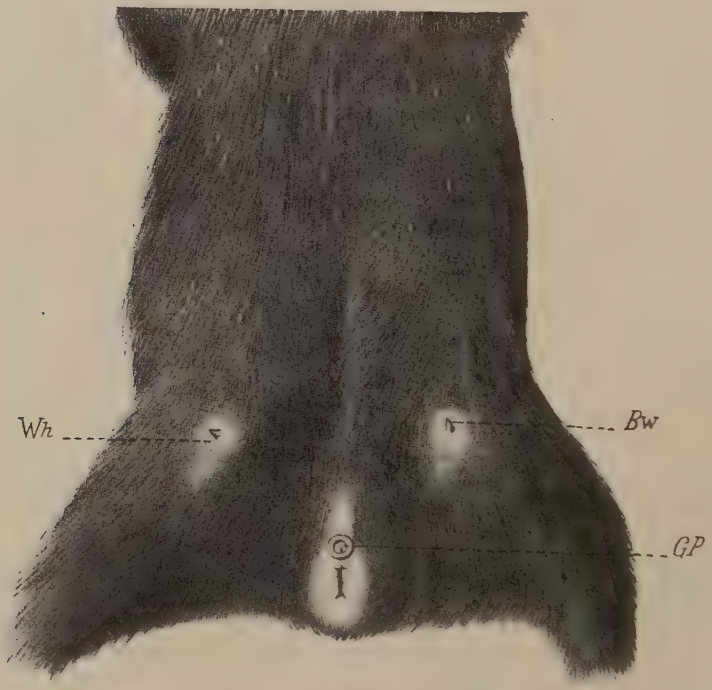
---

[1]) *K. Basch:* Deutsche med. Wschr. 987 (1910). — [2]) *Ribbert:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **7**. 688 (1898). — [3]) *Goltz* u. *Ewald: Pflügers* Arch. **63**. 362 (1896).

dasselbe Inkret zu einer ganz verschiedenen Entwicklung führt. Es würde durch dieses nach Art eines Katalysators eine in bestimmter Richtung vorbereitete und im Gang befindliche Reaktion nur beschleunigt, dagegen würde nichts Neues in die Zellen hineingetragen.

Man könnte zunächst gegen eine solche Ansicht anführen, daß es schwer verständlich wäre, weshalb dann nicht ein einheitliches Organ bei beiden Geschlechtern vorhanden ist. Es ist jedoch zu bedenken, daß Ovarium und Hoden sich ebenso, wie die Pankreasdrüse aus zwei Gewebsarten zusammensetzen könnten. Die eine dient der Sekretion und die

Abb. 79.

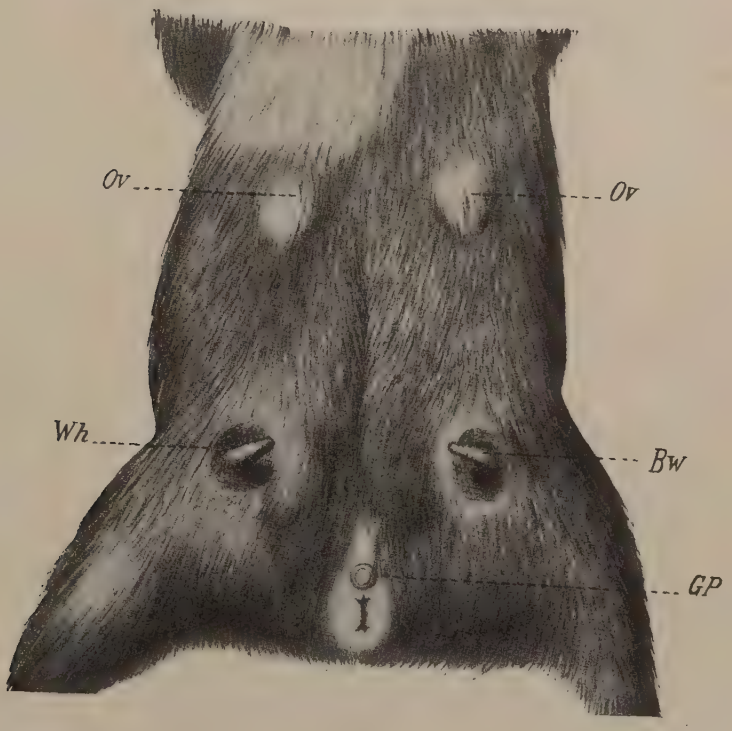


Normales erwachsenes Meerschweinchen-Männchen.
Bw = Brustwarze. *Wh* = Warzenhof. *GP* = Glans Penis.
Entnommen: *E. Steinach: Pflügers* Arch. **144**. 171 (1912).

andere der Inkretion. Wir werden bald erfahren, daß in der Tat daran gedacht wird, die beiden Funktionen zwei verschiedenen Zellarten zuzuteilen. Es gibt nur eine Möglichkeit, die Frage nach der gleichartigen oder verschiedenen Wirkung der Inkretstoffe aus Hoden und Ovarium zu prüfen, nämlich zu entscheiden, ob ein und dieselben Körperzellen verschieden reagieren, je nachdem Hoden- oder Eierstockstoffe auf sie einwirken. Es wird ein jugendliches männliches Individuum kastriert und ihm als Ersatz für die fortgenommenen Hoden Ovariengewebe implantiert. Umgekehrt lassen sich Ovarien durch Testikel ersetzen. Das Ergebnis dieser hoch bedeutsamen Versuche war ein überraschendes. Es zeigte sich, daß bis-

herige Weibchen unter dem Einfluß von Hoden in körperlicher und psychischer Beziehung eine völlige Umstimmung erfuhren. Folgen wir der Schilderung von *E. Steinach* [1]), dem wir auf diesem speziellen Forschungsgebiet so vieles verdanken. Wird an jugendlichen Ratten- oder Meerschweinchenmännchen die Kastration ausgeführt, und dann unter die Haut oder intraperitoneal Eierstocksgewebe eingepflanzt, dann zeigt sich zunächst, daß, wie bereits von *Schultz* [2]) festgestellt war, dieses funktionsfähig bleibt. Die Primärfollikel entwickeln sich zu großen Follikeln mit normaler Eizelle. Es kommt zur Eireife und zum Platzen von Follikeln.

Abb. 80.

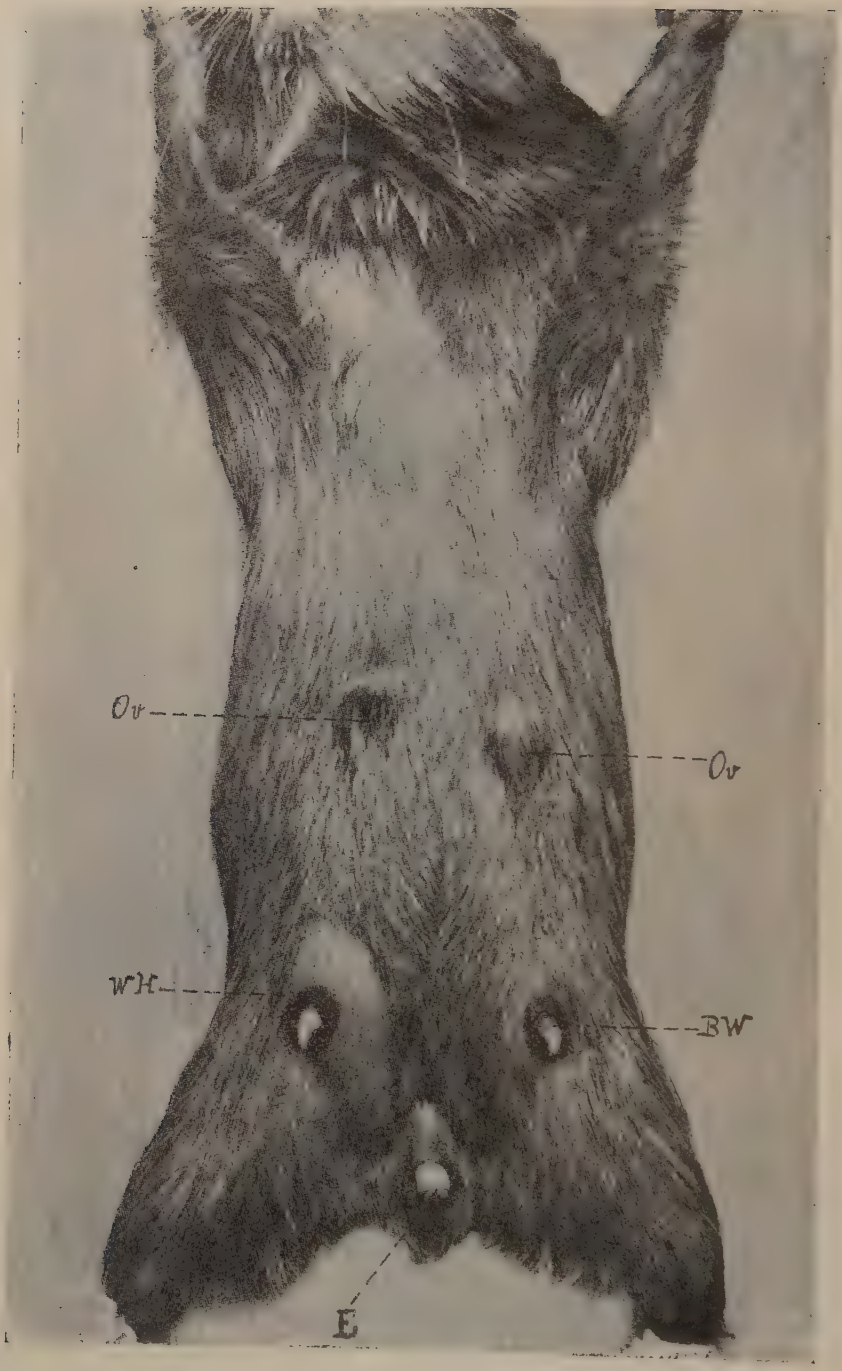


Feminiertes Meerschweinchen-Männchen (im Alter von 3 Wochen operiert), 6 Monate alt. *Ov* = Vorwölbungen, die den Sitz der subkutan implantierten Ovarien anzeigen. *Wh* = Warzenhof. *Bw* = Brustwarze. *GP* = Glans penis.
Entnommen: *E. Steinach, Pflügers* Archiv. **144**. 171 (1912).

Es können sich richtige Corpora lutea herausbilden. Das ursprünglich männliche Tier weist in der Folge nach zwei Richtungen außergewöhnlich wichtige Erscheinungen auf. Die äußeren Geschlechtsorgane, insbesondere der Penis, bleiben im Wachstum nicht nur nicht stehen, sondern es kommt zur Rückbildung. Ob man mit *Steinach,* einen hemmenden Einfluß der Inkrete des Ovariums auf den männlichen Geschlechtsapparat anzunehmen

[1]) *E. Steinach: Pflügers* Archiv. **144**. 71 (1912). — [2]) *Walther Schultz:* Zbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. **11** (1900); Arch. für Entwicklungsmechanik. **29**. 79 (1910).

Abb. 81.



Feminiertes Meerschweinchen-Männchen (im Alter von 3 Wochen operiert), 5 Monate alt. *Ov* = Vorwölbungen, die den Sitz der subkutan implantierten Ovarien anzeigen. *Bw* = Brustwarze. *Wh* = Warzenhof. *E* = Penis.
Entnommen: *E. Steinach, Pflügers* Archiv. **144**. 171 (1912).

berechtigt ist, oder ob die Wirkung der Kastration in Erscheinung tritt, ist schwer zu entscheiden. Auf alle Fälle sendet im männlich gewesenen Kastraten das Ovarium keine Stoffe aus, die in der Lage sind, die Geschlechtsbesonderheiten in der eingeleiteten Richtung weiter fortzuführen. Dafür entfaltet der Eierstock Wirkungen, die zeigen, daß seine Inkrete auf die Körperzellen ganz spezifisch wirken, und zwar im Sinne der weiblichen Geschlechtscharaktere. Es entwickelten sich Brustwarze, Warzenhof und Brustdrüse in Form und Größe, wie beim normalen Weibchen (vgl. Abb. 79, 80, 81).

Das infantile Meerschweinchen besitzt bei beiden Geschlechtern zwei winzige, inguinal sitzende Zitzenanlagen. Beim heranwachsenden Männchen bleiben die Zitzen rudimentär. Sie werden welk und dürr. Beim Weibchen entwickelt sich die Brustwarzenanlage zunächst auch nicht weiter, doch kommt es nie zum Welken der Zitzen. Vom dritten Lebensmonat an beginnen sie stärker zu wachsen. Zugleich verdicken sie sich. Der Warzenhof breitet sich aus und wölbt sich etwas vor. Der gleiche Vorgang vollzieht sich, nur wesentlich beschleunigt, beim kastrierten Männchen, in dessen Körper ein Ovarium in Funktion ist. Die gebildete Milchdrüse entspricht in ihrem ganzen Bau dem eines normalen Weibchens.

Der Einfluß des Ovariums zeigte sich auch am ganzen Körperbau, der in Skelett, Haarwuchs, Fettansatz ganz und gar weiblichen Charakter annahm. Endlich wurde auch das psychische Verhalten der in Weibchen verwandelten Männchen genau studiert. „Feminierte" Rattenmännchen zeigten den Schwanzreflex der Weibchen, d. h. das Hochheben des Schwanzes, während der Verfolgung durch Männchen. Es fehlt der Kampf mit Männchen. Das verwandelte Männchen flieht, wenn es richtige Männchen angreifen. Sehr interessant ist die Beobachtung, daß „richtige" Männchen die mit Eierstöcken versehenen Männchen erkennen. Während sie Kastraten nach kurzer Verfolgung verlassen, bespringen sie feminierte Männchen[1]).

Nicht so leicht gelingt die Umwandlung von Weibchen in Männchen[2]). Es liegt dies vielleicht daran, daß der Hoden nicht wie das Ovarium die Neigung zu umfassenden Wachstumvorgängen besitzt. Sein generatives Gewebe stellt die Entwicklung von Samenfäden bald ein, woraus allerdings nicht geschlossen werden darf, daß nun auch ihre Mutterzellen eine Rückbildung erfahren. Es gelang in mehreren Fällen aus frühzeitig kastrierten Weibchen nach erfolgreicher Hodenimplantation kampflustige Individuen mit dem Bau und Haarwuchs von Männchen hervorzubringen. Es kam zur Entwicklung eines penisartigen Organes[3]). Die „maskulierten" Weibchen benahmen sich Weibchen gegenüber, wie „echte" männliche Individuen.

In Abb. 82 sind zwei Brüder abgebildet, die in besonders klarer Weise den Einfluß der Art der Keimdrüse zeigen. Hahn *A* stellt ein vollent-

---

[1]) Vgl. auch *W. Harms:* Z. f. Anat. und Entwickl. **62**. 1 (1921). — *H. D. Goodale:* J. of exp. Zool. **20**. 3 (1916). — Über ein feminiertes Hähnchen, vgl. *Athias:* C. r. de la soc. de biol. 410 (1915); 553 (1916). — *A. Pezard, Knud Sand* und *F. Caridroit:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 947 (1923); C. r. de l'acad. des sc. **178**. 2011 (1924). — [2]) *E. Steinach:* Zbl. für Physiol. **27**. 717 (1913). — *Knud Sand:* J. de physiol. et de pathol. générale. 365 (1921). — [3]) *Alex. Lipschütz:* Arch. für Entwicklungsmechanik. **44**. 196 (1918).

wickeltes, normales Tier dar. Seinem Bruder *B* wurden im dritten Lebensmonat die Hoden entfernt. Es entwickelte sich ein sogenannter Kapaun, d. h. es zeigten sich die Erscheinungen des Vollkastraten. Nach einem Jahre wurden ihm zwei Ovarien eines Huhnes der gleichen Rasse implantiert. Gleichzeitig wurden ihm die Federn am Hals, in der Lendengegend und am Bürzel ausgerissen. Ohne Aufenthalt entwickelte sich ein weibliches Gefieder.

Abb. 82.

Entnommen: *A. Pézard, Knud Sand* und *F. Caridroit*, C. r. de la soc. de biol. **89**. 1047 (1923); **90**. 623 (1924).

In ganz besonders schöner Weise läßt sich der tiefgehende, spezifische Einfluß der Keimdrüseninkrete am folgenden Beispiel zeigen. Der goldgelbe Leghornhahn besitzt in der Lendengegend lange, zugespitzte, rotbraun gefärbte Federn (*a* in Abb. 83). Das Weibchen weist in der gleichen Gegend kurze, abgerundete, an den Enden der Fahne abwechselnd schwarz und hellgelb, fein getupfte Federn auf (*b* in Abb. 83). Ein Hahn, der kastriert und mit Eierstöcken versehen war, zeigte ganz scharf in zwei Teile abgegrenzte Federn (*c* in Abb. 83). Der distale Teil

besitzt den Charakter der Hahnenfeder, während der proximale Teil das Aussehen der Federn des Weibchens aufweist[1]). Dieser letztere ist unter dem Einfluß der Ovarien entstanden[2]).

Die durch Austausch der Geschlechtsdrüsen erzielten Erfolge zeigen, daß die Beziehungen der Inkrete der Keimdrüsen zu den Körperzellen nicht in der Ausübung einer Beschleunigung einer in ihrer geschlechtsspezifischen Struktur vorbestimmten Entwicklung bestehen können, vielmehr sind sie es, die richtungsgebenden Einfluß haben. Sie beeinflussen

Abb. 83.

Entnommen: *A. Pézard, Knud Sand* und *F. Caridroit*, C. r. de la soc. de la biol. **89**. 1103, 1271 (1923).

jedoch nicht nur die Entwicklung des Skelettes, des Haarwuchses, des Fettansatzes, der inneren und äußeren Teile des Genitalapparates, vielmehr üben sie darüber hinaus einen entscheidenden Einfluß auf das ganze psychische Verhalten ihres Besitzers aus. Das ganze Innenleben, die Art

[1]) Im Anschluß an diese Versuche sei auf die Arbeiten von *Walter Schultz* verwiesen, der zeigen konnte, wie leicht es gelingt, Änderungen in der Farbe der Haare herbeizuführen. Wird z. B. beim Russenkaninchen mit weißem Fell auf einer größeren Fläche das Haar ausgezupft, dann wächst schwarzes nach. Man muß bei Versuchen über den Einfluß der Keimdrüsen auf die Haar- bzw. Federfarbe und -form an ev. Erbfaktoren denken. Vgl. *W. Schultz:* Arch. für Entwicklungsmechanik. **41**. 535 (1915); **42**. 139. 222 (1916). — [2]) *A. Pézard, K. Sand* und *Caridroit:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 1103, 1271 (1923).

der im Zentralnervensystem vorhandenen, unter sich verketteten Erinnerungsbilder, all das wird in bestimmter Richtung festgelegt. Es entsteht ein spezifisch eingestellter Geschlechtstrieb mit all seinen Erscheinungen.

Erwähnt sei noch, daß aus leicht verständlichen Gründen die Umstimmung des Geschlechtes um so leichter und nachhaltiger gelingt, je weniger weit die besonderen Geschlechtscharaktere sich bereits entwickelt haben. Ferner sei hervorgehoben, daß zwar positive Zeichen der Geschlechtsbeeinflussung im Sinne einer solchen gedeutet werden dürfen, jedoch nicht negative, d. h. ein Zurückgehen bereits vorhandener Geschlechtsmerkmale kann einzig und allein Folge der Kastration sein, und darf nicht ohne weiteres im Sinne einer durch die heterosexuelle Keimdrüse hervorgerufene Hemmung gedeutet werden.

Es reiht sich an die eben geschilderten Beobachtungen eine ganze Fülle von Fragestellungen. Wir wollen hier nur diejenigen kurz berühren, die mit der Ausbildung der besonderen Geschlechtscharaktere in Zusammenhang stehen. Vor allem interessiert uns die Frage, was erfolgt, wenn einem Organismus bestimmten Geschlechtes seine Keimdrüsen zwar belassen, ihm jedoch diejenigen des anderen Geschlechtes eingepflanzt werden. Mit anderen Worten: vermögen Eierstöcke in einem männlichen Individuum, und zwar einem Nichtkastraten, sich Geltung zu verschaffen? Die gleiche Fragestellung ergibt sich natürlich auch für den umgekehrten Fall. Es ist in der Tat gelungen[1]), zu zeigen, daß schon kleinere Teile von Ovarien bei Männchen die Entwicklung der Mammae anregen, jedoch nur dann, wenn von den Hoden ein Teil entfernt wird, doch konnte schon ein Einfluß beobachtet werden, wenn das eingepflanzte Ovariumstück nur ein Viertel des Hodengewichtes ausmachte[2]). Sind die Hoden bzw. Ovarien unangetastet, dann vermögen aus noch nicht klar gestellten Gründen implantierte Keimdrüsengewebe des anderen Geschlechtes ihren Einfluß nicht zu entfalten. Solche Gewebsteile können sich monatelang in einem Organismus befinden, ohne inkretorische Funktionen zu verraten. Wird nunmehr zur Entfernung der dem betreffenden Individuum eigenen Geschlechtsdrüsen geschritten, dann wird der Einfluß des fremden Keimdrüsengewebes sichtbar.

Die Feststellung, wonach es gelingt, bei einem im Besitz von Hodengewebe befindlichen Männchen durch Einpflanzung von Eierstockgewebe die Mammae zur Entwicklung zu bringen, legt den Gedanken nahe, daß die Beziehungen der Inkrete der Keimdrüsen zu den Körperzellen nicht gleichartige sind. Die Hodeninkrete haben vielleicht auf jene Gewebe, mit denen sie normalerweise nie zusammenarbeiten, wie z. B. den Mammae, keinen Einfluß. Daher kommt es, daß z. B. die Brustdrüsen unterentwickelt bleiben. Die Ovarien dagegen besitzen Inkretstoffe, die speziell auf Mammagewebe eingestellt sind und es zur Entwicklung bringen. Von diesen Gesichtspunkten aus wäre verständlich, weshalb in einem andersgeschlechtigen

---

[1]) Vgl. hierzu *Knud Sand:* Journ. de physiol. et de path. générale. **20**. 472 (1922). — *Pézard, Sand* und *Caridroit:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 947, 1103, 1271 (1923); **90**. 623, 1459 (1924.) — *A. Lipschütz* und *W. Krause:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 1135 (1923). — *W. Krause:* Deutsche med. Wsch. **49**. 1330 (1923). — *A. Lipschütz* und *H. E. V. Voss:* C. r. de la soc. de biol. **90**. 1139, 1141, 1239 (1924). — [2]) *A. Lipschütz* und *W. Krause:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 220 (1923).

Individuum in Anwesenheit jener Keimdrüsen, die einen bestimmten Geschlechtscharakter hervorgerufen haben, die heterosexuelle Keimdrüse sich geltend machen kann. Die übrigen Körperzellen bleiben unter dem Einfluß der gleichgeschlechtigen Keimdrüse. Es ist zu erwarten, daß Ovarien auf Samenblasen und Prostata keinen Einfluß ausüben, während umgekehrt Hoden die Entwicklung dieser Organe beeinflussen. Es konnte in der Tat gezeigt werden, daß unentwickelte Samenblasen nach erfolgter Transplantation auf normale Männchen sich zu großen, mit Sekret erfüllten Drüsen entwickelten, während Transplantation von Ovarien keinen Einfluß auf ihre Entwicklung ausübte[1]).

Auch die Beobachtungen von *Knud Sand*[2]) über den Einfluß der gleichzeitigen Transplantation von Ovarien- und Testikelgewebe, wonach Meerschweinchen einerseits normale Entwicklung der männlichen Anteile des Genitalapparates und anderseits starkes Wachstum der Milchdrüsen mit allen bei Weibchen anzutreffenden Besonderheiten zeigen, scheinen mir dafür zu sprechen, daß es sich bei den Inkreten der Geschlechtsdrüsen um eine spezifische Einstellung auf bestimmte Gewebsarten handelt.

Es ist der Versuch unternommen worden, den Einfluß der Keimdrüseninkrete einheitlich aufzufassen[3]). Er sollte sich in gleicher Weise auf alle Körperzellen erstrecken und insbesondere auf jene, die in Zusammennhang mit Geschlechtsmerkmalen stehen. Darnach hätten die Hoden- und Eierstocksinkrete die gleichen Angriffsorte, nur würden sie, weil sie eben nicht gleicher Natur sind, das gleiche Substrat in verschiedener Weise beeinflussen. Es spricht jedoch vieles dafür, daß die Keimdrüsen mindestens zwei, wenn nicht bedeutend mehr, Inkretstoffe aussenden, nämlich solche, die einen Einfluß auf das Knochenwachstum, die Behaarung, den Fettansatz usw. ausüben. Diese Wirkung vollzieht sich vielleicht über andere Inkretionsorgane. Dazu kommen dann Inkretstoffe, die in spezifischer Weise auf bestimmte Zellarten eingestellt sind. Das sind diejenigen Zellen, die in besonders engem Zusammenhang mit den Geschlechtsdrüsen stehen. Bei den Hoden kommen alle jene Apparate in Frage, die mit der Sekretion von Stoffen in Zusammenhang stehen, wie Nebenhoden, Vas deferens, Prostata, Samenblasen. Beim Eierstock sind es die Tuben, der Uterus und vor allem die Mammae. Die Annahme, daß Hodensubstanzen die Entwicklung der Mammae hemmen, und die gleichzeitige Anwesenheit von Ovarien diese Hemmung überwindet, ist unbewiesen und gesucht.

Einen besonders interessanten Fall in dieser Richtung bietet der Regenwurm dar. Bei ihm kommt ein eigenartiges Organ, das Clitellum vor. Es war nun die Frage zu entscheiden, ob es ein Geschlechtsmerkmal darstellt, d. h. von Keimdrüsen abhängt. Die Kastration ergab, daß es rudimentär wurde und kaum mehr sichtbar war. Nun wurden durch Entfernung der weiblichen Segmente rein männliche und durch Exstirpation der männlichen rein weibliche Individuen erzeugt. Da im ersteren Fall das Clitellum gut ausgebildet blieb und im letzteren sich ganz zu-

---

[1]) *N. F. Fisher:* Americ. J. of physiol. **64**. 244 (1923). — [2]) *Knud Sand:* J. de physiol. et de pathol. générale. **19**. 914 (1921); **20**. 472 (1922). *Alexander Lipschütz:* Arch. für Entwicklungsmechanik. **44**. 396 (1918). — [3]) Vgl. hierzu u. a. *H. Poll:* Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Naturfreunde, Berlin. Nr. 6. 331 (1909).

rückbildete, ist wohl erwiesen, daß es der Hoden ist, der seine Entwicklung beherrscht. Wir sehen somit auch hier, daß die Inkretstoffe der Hoden und Ovarien verschiedene Angriffspunkte haben[1]).

Die Möglichkeit, in einem Organismus beide Geschlechtsdrüsen zu vereinigen und zur Wirkung zu bringen, ist von vielen Gesichtspunkten aus von größtem Interesse. Einmal wird Licht über noch manche dunkle Punkte in den Beziehungen der Geschlechtsdrüsen zu den einzelnen Geweben des Organismus verbreitet. Ferner wird ohne Zweifel noch manche jetzt in allgemeiner Form gestellte Frage, sich erweitern und in Einzelprobleme auflösen lassen. Zunächst sei hervorgehoben, daß in der Natur nicht ganz selten Individuen von eingeschlechtigen Tierarten vorkommen, in deren Körper beiderlei Keimdrüsen vorhanden sind und auch ihren Einfluß geltend machen. Auch beim Menschen sind Fälle mit Hoden und Ovarien festgestellt. Man bezeichnet diesen eigenartigen Zustand als Hermaphroditismus verus[2]). Es ist hier nicht der Ort, auf das an Möglichkeiten so reiche Gebiet des Hermaphroditismus mit den verschiedenartigsten Erscheinungsformen einzugehen.[3]) Die reiche Literatur, die auf diesem, vor allem auch praktisch sehr wichtigen Forschungsgebiete vorhanden ist, läßt erkennen, wie wertvoll es ist, daß die an Tieren und am Menschen gewonnenen Erfahrungen durch den Versuch ergänzt werden. Neben dem wahren Hermaphroditismus gibt es einen Pseudohermaphroditismus. Gerade dieser Zustand ist es, der so manches Rätsel und so manchen Irrtum ergeben hat. Personen mit bei oberflächlicher Betrachtung weiblichen äußeren Genitalien werden als Mädchen aufgezogen und entpuppen sich schließlich als Besitzer von Hoden!

Streifen wollen wir noch ganz kurz die folgenden Probleme. Man kann in gewissem Sinne ein zweigeschlechtiges Wesen auch dadurch erzeugen, daß zwei verschieden geschlechtige Individuen durch Parabiose vereinigt werden[4]). Vorläufig haben diese Untersuchungen noch nicht zu allgemein verwertbaren Ergebnissen geführt. Ferner ist der Versuch unternommen worden, die Eientwicklung insbesondere in der Richtung des sich herausbildenden Geschlechtes durch Implantation von Keimdrüsengewebe zu beeinflussen[5]). Es entstanden Organismen mit asexuellem Typus. Auch diese Versuche müssen weiter ausgebaut werden, bevor ihre Befunde Verwertung finden können.

Es ist ferner die Idee aufgetaucht, zu prüfen, ob die Keimdrüse einer bestimmten Tierrasse bei ihrer Verpflanzung auf einen Organismus derselben Art jedoch einer anderen Rasse über den Einfluß auf die Entwicklung der Geschlechtscharaktere hinaus eine Wirkung ausübt[6]). Wir haben S. 318 den Einfluß der Keimdrüsen auf die Form und Farbe von

---

[1]) Vgl. *W. Harms:* Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Gustav Fischer, Jena 1914. — [2]) *E. Sauerbeck:* Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 339 (1909). — *K. Sand:* Skand. Arch. f. Physiol. **44**. 59 (1923); Handwörterbuch der Sexualwissenschaft. S. 190 ff. Marcus u. Weber, Bonn 1923. — [3]) Vgl. u. a. *H. Hoepke:* Zeitschr. f. Anat. und Entwicklungsgeschichte. **71**. 304 (1924). — [4]) *N. Yatsu:* Anat. record. **21**. 217 (1920). — *R. Matsuyama:* Frankfurter Zeitschr. f. Path. **25**. 436 (1921). — [5]) *T. Minoura:* J. of experim. zool. **33**. 1 (1922). — [6]) Vgl. *A. Pézard, Knud Sand* u. *F. Caridroit:* C. r. de la soc. de biol. **90**. 623, 677 und 737 (1924). — Vgl. ferner *W. Harms:* Zool. Anzeiger. **36**. 145 (1910); **37**. 225 (1911).

Federn kennen gelernt. Man kann nun z. B. Ovarien von einer Hühnerrasse, die ein für diese charakteristisches Gefieder besitzt, auf ein Huhn verpflanzen, das in dieser Beziehung sich stark abweichend verhält. Zeigen sich nunmehr Rassenmerkmale, die durch die Keimdrüse in dem neuen Besitzer zum Ausdruck kommen? A priori erscheint uns das wenig wahrscheinlich, und doch muß diese Aufgabe unvoreingenommen geprüft werden. Es liegen bereits sehr interessante, jedoch zu einem abschließenden Urteil noch nicht ausreichende Ergebnisse vor.

Einen ganz besonders interessanten Fall von Heterosexualität in ein und demselben Organismus schienen eigenartige Zwillinge darzubieten. Sie sind speziell bei Rindern und Ziegen beobachtet worden[1]). Bei manchen Zwillingen zeigt das eine Tier einen vollentwickelten Organismus. Zumeist handelt es sich dabei um ein männliches Individuum, das sich in jeder Hinsicht normal entwickelt und die charakteristischen Geschlechtsmerkmale aufweist. Es sind auch die Hoden vollkommen in Ordnung. Der Partner des Zwillingspaares dagegen zeigt weibliche Genitalien mit hypertrophischer Klitoris; dabei findet sich männlicher Geschlechtstrieb, gedrungener Knochenbau, unterentwickelte Milchdrüsen. Die Behaarung ist männlich. Die Keimdrüsen dieser Zwitter haben sich als Hoden herausgestellt[2]). Sie sind klein. Gewöhnlich kommt es zu gar keinem oder doch nur zu einem unvollständigen Descensus der Keimdrüsen.

Der eben geschilderte Fall ereignet sich nur dann, wenn die Zwillinge durch eine Blutgefäßanastomose einen gemeinsamen Plazentarkreislauf haben. Dieser Umstand führte zu der Vermutung, daß die Zwicke, wie man das in seiner Entwicklung gestörte Tier genannt hat, zunächst ein Weibchen war. Es soll dann das mit ihm durch eine Art von uteriner Parabiose verbundene Männchen mittels Hodeninkretstoffen das Ovarium im Sinne einer Zurückdrängung seiner Funktionen beeinflussen. Wir hätten bei dieser Annahme einen aus zwei Individuen bestehenden Organismus vor uns, in dem sich Hoden und Ovarien gegenüber stehen. Die oft ausgesprochene Idee, daß die beiden Keimdrüsen sich gegenseitig ausschließen, bzw. nur die eine Art davon sich halten kann, besteht jedoch, wie die schönen Versuche über experimentellen Hermaphroditismus zeigen, nicht zu recht. Es trifft nun nicht zu, daß Zwicken stets das Produkt von verschieden geschlechtigen, durch den Plazentarkreislauf vereinigten Tieren sind. Es treten solche auch bei Vorhandensein von Weibchen auf. Besonders bedeutungsvoll ist ohne Zweifel der Befund, daß ein bestimmter Ziegenbock mit mehreren Müttern Zwitter zeugte. Können wir das Auftreten von Zwittern im vorliegenden Falle auch nicht mit Sicherheit mit dem Einfluß von zwei verschiedenen Keimdrüsen, die verschiedenen Individuen angehören, erklären, so muß andererseits hervorgehoben werden, daß ein nach keiner Seite hin abgeschlossenes Forschungsgebiet vorliegt. Es müßten solche Zwillinge in den verschiedensten Stadien ihrer uterinen Entwicklung verfolgt und festgestellt werden, ob

[1]) *Ch. L. Chapin:* Journ. of experim. zool. **23**. 453 (1917). — *K. Keller* und *J. Tandler:* Wiener tierärztliche Monatsschrift. **3**. 513 (1916). — *F. R. Lillie:* J. of experim. zool. **23**. 371 (1917). — *O. Zietschmann:* Schweiz. Arch. f. Tierheilkunde. **62**. 234 (1920). — *B. H. Willier:* J. of experim. med. **33**. 63 (1921). — *G. Kaufmann:* In.-Diss. Zürich 1922. — [2]) Vgl. *F. A. E. Crew:* Proceed. of the royal soc. of London. B. **95**. 90 (1923). — *Franz Prange:* Zool. Jahrb. Abt. Zool. u. Physiol. **40**. 187 (1923).

nicht die spätere, unfruchtbare Zwicke ursprünglich Hoden- und Eierstocksgewebe aufweist.

Es gibt noch weitere Fälle in der Natur, die uns Rätsel aufgeben und zeigen, daß trotz großer Fortschritte noch alles im Flusse ist. Wir haben schon S. 307 hervorgehoben, daß Frauen nach der Menopause einen durchaus männlichen Habitus annehmen können. Die Stimme wird tiefer. Es tritt Bartwuchs auf. Daß nicht noch weitergehendere Umwandlungen erfolgen, darf uns nicht wundernehmen, handelt es sich doch um Organismen, die ihre ganze Entwicklung abgeschlossen haben. Das Zurückgehen der Funktionen der Keimdrüsen führt nach den Erfahrungen an Spätkastraten zu einer Rückbildung von Geschlechtsmerkmalen, jedoch darf, wenn die mitgeteilten Anschauungen richtig sind, unter keinen Umständen ein heterosexuelles Geschlechtsmerkmal entstehen. Ist die Ansicht richtig, daß die Keimdrüsen mit ihren Inkreten auf einen zunächst asexuellen Organismus einwirken und nunmehr die Entwicklung in geschlechtsspezifischer Richtung festlegen, dann darf mit dem Aufhören ihrer Funktionen nur ein Zustand sich ausbilden, der sich mehr oder weniger stark dem Typus des Kastraten nähert. Nun bemerkt man auch bei Tieren Ähnliches, wie oben von Frauen im Stadium des Klimakteriums berichtet wurde. Wiederholt sah man bei Hühnern Hahnenfedrigkeit auftreten. Besonders interessant sind Fälle der folgenden Art.

Bei Hühnern, denen frühzeitig das linke Ovarium exstirpiert worden war, entwickelten sich neben einem richtigen Hahnenkamm lange Sporen und Sichel- und Schulterfedern [1]). Das ganze Tier nahm mehr und mehr das Aussehen eines Hahnes an. Auf der rechten Seite fand sich nun ein Organ, das ganz den Bau des Hodens hatte. Als dieses entfernt wurde, kam es zur raschen Rückbildung der erwähnten Geschlechtsmerkmale. Im Hoden konnten Samenkanälchen mit allen Stadien der Spermatogenese beobachtet werden. Es würde somit in den erwähnten Fällen der Anstoß zu der überraschenden Geschlechtsumkehr in der Entwicklung von Hodengewebe zu suchen sein und nichts Auffallendes mehr haben. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Kröten, bei denen ein eigenartiges Organ, genannt das Bidderssche, offenbar im Sinne der Anregung von Eierstocksfunktionen wirksam werden kann, womit dann die Möglichkeit der Umwandlung eines kastrierten Männchens in ein Weibchen gegeben ist [2]).

Lassen sich somit alle bis jetzt mitgeteilten Beobachtungen im Sinne einer spezifischen Inkretionstätigkeit der Keimdrüsen deuten, so türmen sich bei der Betrachtung der folgenden Erscheinungen neue Schwierigkeiten auf. Es finden sich in der Natur Individuen, die in sich Geschlechtsmerkmale vereinigen, die beiden Geschlechtern eigen sind, und

---

[1]) Vgl. hierzu *Goodale:* Biol. Bull. **30**. 286 (1916). — *Pézard, Sand* u. *Caridroit:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 1103 (1923). — *F. A. E. Crew:* Proceed. of the royal soc. of London. B. **95**. 256 (1923). — *R. H. Fell:* Brit. J. of biol. **1**. 97 (1923). — *J. Benoit:* C. r. de l'acad. des sc. **177**. 1074, 1243 (1923); **178**. 1640 (1924); C. r. de la soc. de biol. **89**. 1326 (1923). — [2]) Vgl. *W. Harms:* Zool. Anzeiger. **53**. 253 (1921): Z. f. d. ges. Anat. Abt. 1, Z. f. Anat. u. Entwickl. **69**. 598 (1923). — *E. Witschi:* Z. f. induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. **31**. 287 (1923). — *H. Hoepke:* Z. f. d. ges. Anat. Abt. 1. Z. f. Anat. u. Entwickl. **68**. 491 (1923). — Vgl. auch *E. Guyénot* u. *K. Ponse:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 4, 63, 129 (1923).

zwar in einer ganz auffälligen Form. Wir treffen z. B. auf Schmetterlinge, die auf der einen Körperhälfte Fühler, Flügelform, Zeichnung und Farbe des Weibchens und auf der anderen die entsprechenden Geschlechtsmerkmale des Männchens aufweisen. Genau den gleichen Befund können wir auch bei manchen Vogelarten erheben. So sind z. B. Buchfinken zur Beobachtung gelangt, die auf der einen Seite einen Hoden und auf der anderen ein Ovarium besassen[1]). Genau mit der Mittellinie des Körpers abschneidend ist in diesen Fällen die eine Körperhälfte mit weiblichem und die andere mit männlichem Gefieder ausgestattet. Es ist vorläufig unmöglich, die Erscheinungen dieses Halbseitenzwittertums zwanglos zu erklären. Es liegen zwar Beobachtungen an Hühnern vor, bei denen nach erfolgter Kastration und Transplantation von Keimdrüsen halbseitige Veränderungen des Gefieders beobachtet worden sind[2]). Vielleicht eröffnen diese wichtigen Beobachtungen einen Einblick in das Wesen der Halbseitenzwitter. Bei den Schmetterlingen fehlt, wie wir schon S. 305 erwähnt haben, der Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die Entwicklung der Geschlechtscharaktere, d. h. eine kastrierte Raupe liefert je nach der Keimdrüse, die sie besessen hat, einen männlichen oder weiblichen Schmetterling. Es muß somit bei diesen Organismen die Richtung der Entwicklung des Geschlechtstypus frühzeitig festgelegt sein. Bei den Vögeln läßt sich der Geschlechtscharakter ganz besonders auffällig durch die Art der Keimdrüse beeinflussen. Es ist nun nicht möglich, daß im Organismus des Halbseitenzwitters die Inkrete nur auf der einen Seite des Körpers anwesend sind, ganz abgesehen davon, daß Fälle beobachtet worden sind, bei denen Ovarium und Testikel sich auf der einen Körperseite befanden. Wir müssen uns vorstellen, daß Hoden- und Eierstockstoffe im ganzen Organismus herumgeführt werden. Weshalb werden nun die Zellen der einen Körperhälfte von den ersteren und die der anderen von den letzteren in geschlechtsspezifischer Weise beeinflußt? Wir müssen die Antwort schuldig bleiben. Man könnte an die folgende Möglichkeit denken. Es könnte, trotz aller gegenteiligen Behauptungen doch so sein, daß die einzelnen Körperzellen nicht völlig asexuell sind, d. h. in sich Substrate enthalten, auf die Hoden- bzw. Eierstocksinkrete eingestellt sind. Ein Geschlechtscharakter besteht zunächst noch nicht. Er wird erst im Zusammenwirken von Zellsubstrat und Inkretstoff vermittelt. Beim Halbseitenzwitter müßte man somit annehmen, daß auf der einen Körperhälfte Substanzen in den Zellen vorhanden sind, die auf Hodeninkretstoffe ansprechen und auf der anderen solche, die Beziehungen zu Ovarienprodukten haben. Im männlichen Organismus finden sich Zellen der letzteren Art vor allem in den Mammae. Daher kommt es, daß dann, wenn einem mit Hoden versehenen Männchen Ovariengewebe eingepflanzt wird, dieses Organ sofort in lebhafte Tätigkeit gerät. Es gibt vielleicht Zellen im Organismus die beiderlei geschlechts-inkret-spezifische Stoffe enthalten und ebenso gut auf Hoden- oder Ovarienstoffe ansprechen. So sehen wir, daß z. B. Hodeninkretstoffe die Entwicklung der Klitoris anregen, aber auch der Eierstock hat Einfluß auf seine Entwicklung. Vielleicht handelt es sich zum Teil auch nur um quantitative Unterschiede.

---

[1]) *M. Weber:* Zool. Anz. **13**. 508 (1890). — [2]) *A. Pézard, K. Sand* u. *F. Caridroit:* C. r. de la soc. de biol. **89**. 1103 (1923); **90**. 676 (1924).

Es wäre möglich, daß diese Substrate sich umstimmen lassen, wenn nur eine Inkretart zur Verfügung steht. Es gibt der Möglichkeiten genug, alle Erscheinungen von einem bestimmten Gesichtspunkte aus zu erklären. Man soll jedoch in der Forschung den Schwierigkeiten nie aus dem Wege gehen! Unklare Fälle sind es, die unsere Erkenntnis vorwärts treiben. Nichts rächt sich mehr, als das Aufstellen „plausibler" Erklärungen, ohne daß standfeste Pfeiler und Grundmauern an Hand eindeutiger Beobachtungen vorliegen. Solange ein Forschungsgebiet mitten im Flusse ist, ist es richtiger, die noch unaufgeklärten Punkte klar hervorzuheben. Gewiß wird eines schönen Tages ein Halbseitenzwitter zur Kastration kommen. Man wird die Folgen studieren und versuchen, durch Transplantation von bestimmten Keimdrüsen einen Einfluß auf die Form und die Farbe der Federn und auf andere Merkmale zu gewinnen.

Vorlesung 17.

Inkretorische Funktionen der Geschlechtsdrüsen.

(Fortsetzung.)

Alterserscheinungen und Funktionszustand der Geschlechtsdrüsen. Welche Zellarten besorgen die Inkretion?

Bei keinem anderen Inkretionsorgan ist die Inkretionstätigkeit so ausgesprochen an bestimmte Perioden des Lebens gebunden, wie bei den Geschlechtsdrüsen. Nur bei der Thymusdrüse erkennen wir wenigstens morphologisch, daß sie eine Zeit der höchsten Blüte hat. Bei den Keimdrüsen bemerken wir frühzeitig Erscheinungen der Tätigkeit. Es werden Vorbereitungen zu der Sekretionsfunktion getroffen. Wir sprechen von einer Geschlechtsreife und meinen damit im allgemeinen die Fertigstellung der Spermatozoën und ihre Abgabe und ferner die Lieferung befruchtungsfähiger Eier. Dieser Zustand wird innerhalb einer gewissen Lebenszeit erreicht. Es sind mancherlei Faktoren der Umwelt, die auf den Eintritt der Geschlechtsreife bestimmend einwirken. Bei den Tieren bemerken wir sehr deutlich, daß mit dem Einsetzen einer Sekretionsbereitschaft der Keimdrüsen zugleich der gesamte Organismus in Mitleidenschaft gezogen wird. Es kommt zu einem Brunst genannten Zustand. In dieser Periode zeigen die Geschlechtsdrüsen alle Anzeichen einer gesteigerten Tätigkeit. Sie wird von einem Zeitabschnitt der Ruhe abgelöst, bis wieder von neuem der Brunstzustand sich einstellt. Dieser Zyklus im Geschlechtsleben der Tiere ist beim Menschen in dieser Form, insbesondere beim männlichen Geschlecht, nicht vorhanden. Bei allen Organismen kommt ein Zeitpunkt des Niederganges aller Funktionen. Der Stoffwechsel nimmt an Lebhaftigkeit ab. Mehr und mehr zeigen sich Veränderungen der Haut und ihrer Gebilde. Die Haare lichten sich. Sie werden grau. Zähne fallen aus. Das Skelett ergänzt seinen Bestand nicht mehr vollkommen. Es kommt zu Osteoporose u. dgl. Wir sprechen von einem Greisenalter. In der Natur dauert dieser Zustand wohl nur kurze Zeit. Das einzelne Individuum wird ausgemerzt, wenn es seiner Nahrung nicht mehr nachgehen und vor Feinden nicht rasch genug fliehen kann. Bei domestizierten Tieren läßt sich die Periode des Alterns gut studieren. Ratten z. B. verlieren mehr und mehr ihre Behaarung. Sie können fast ganz nackt werden. Die Zähne fallen zum Teil aus. Sie werden brüchig. Die Pflege des Felles wird vernachlässigt. Es siedeln sich Schmarotzer an. Es zeigen sich vielfach auch Trübungen der Hornhaut. Auch die Linse kann sich trüben.

Mehr und mehr nehmen die Kräfte der Tiere ab. Die Freßlust sinkt. Schließlich liegen die Tiere, vollkommen unfähig sich zu erheben, da und gehen in diesem Zustande zugrunde. Irgend welche Erscheinungen von Geschlechtstrieb treten in dieser Periode des Lebens nicht mehr auf. Bei Katzen, Hunden, Ziegen usw. zeigen sich ähnliche Erscheinungen. Sie können schon in einem früheren Alter, als der Norm entspricht, hervorgerufen werden, wenn man die Tiere einseitig füttert[1]. Vor allen Dingen führt bei erwachsenen Tieren eine über längere Zeit hindurch geführte Ernährung mit einer an Vitaminen armen Nahrung mehr und mehr zu einem Zustand des herabgesetzten, bis aufgehobenen Geschlechtstriebes[2]. In allen diesen Fällen kann durch eine Änderung in der Art der Ernährung in kurzer Zeit eine vollständige Umwandlung erfolgen. Die Haare beginnen wieder zu wachsen. Das Fell wird mit der Zeit wieder vollkommen und glänzend. Die Tiere werden lebhaft und pflanzen sich wieder mit Erfolg fort. Kurz und gut aus einem greisenhaften Tier wird wieder ein jugendliches. Es läßt sich zeigen, daß die Geschlechtsdrüsen bei über längere Zeit hindurch geführter, einseitiger Ernährung Veränderungen im Sinne eines Zurückgehens der gesamten Funktionen aufweisen. Auch beim Menschen ist frühzeitiges Altern bekannt, jedoch noch nicht genügend auf seine Ursachen hin erforscht.

Es ist nun die Frage aufgetaucht, ob nicht das Altern in einem Zusammenhange mit dem Rückgang der Funktionen der Keimdrüsen stehen könnte. Der Versuch mußte entscheiden. Es wurden alten Tieren, mit ausgesprochenen Alterserscheinungen, Keimdrüsen von jugendlichen Individuen implantiert. Es seien einige Beispiele, die für sich selbst sprechen, angeführt: Einem Meerschweinchenmännchen[3], das als Zuchtbock gedient hatte, und das nunmehr ausgesprochene Alterserscheinungen zeigte — Erloschensein des Geschlechtstriebes, trotz guter Fütterung abgemagertes Tier mit schlaffer Muskulatur, matte Augen, stark geschrumpfter Penis, verkleinerte, weiche Hoden —, wird die eine Hodenhälfte exstirpiert und genau untersucht. Die Hodenkanälchen sind vollständig atrophisch und bestehen nur noch aus einem flachen, epithelialen Belag. Sie sind ganz mit einer feinkörnigen, fettigen Masse erfüllt. Im übrigen besteht das Hodenparenchym aus Strängen von Bindegewebe. An die Stelle des fortgenommenen Hodengewebes wurde nun solches von einem sechs Wochen alten Sohn gesetzt. In der Folgezeit vergrößerten sich die Hoden wieder. Der Penis wurde wieder erigierbar. Die Angriffslust stellte sich wieder ein, auch ließ das Männchen wieder das für solche eigenartige Meckern ertönen. Der Geschlechtstrieb war wieder vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung eines exstirpierten Hodenstückchens zeigte, daß stellenweise Regeneration eingetreten war. In einigen Tubuli fanden sich Spermatogonien. Auch das Zwischengewebe hatte sich zum Teil entwickelt. Fertige Spermatozoën waren keine vorhanden. An die Stelle des zur Untersuchung fortgenommenen Hodenstückes wurde wiederum Hodengewebe von dem oben erwähnten Sohn eingepflanzt. Es zeigte sich geschlechtliche

[1]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXII. — [2]) Vgl. *Emil Abderhalden: Pflüger*s Archiv. **175**. 157 (1919). — Weitere Literatur Bd. II, Vorlesung XXII. — [3]) *W. Harms:* Fortschritte der Naturwissenschaften. **11**. 189 (1922); Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen. Gustav Fischer, Jena 1914; Z. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **71**. 319 (1924).

Übererregtheit. Nach etwa fünf Monaten stellten sich wieder alle Erscheinungen des Greisenalters ein. Die Hoden wurden wieder klein und weich und zeigten auch auf dem mikroskopischen Schnitt alle Zeichen einer weitgehenden Atrophie.

Einem 17 Jahre alten Dackel, der alle Zeichen der Greisenhaftigkeit aufwies (haarloser Rücken, lockere Zähne, auf beiden Augen Star, stark herabgesetzte Sinnestätigkeit, erloschene Potenz), bei dem Autotransplantation von Hodengewebe ohne Erfolg blieb, wurde dreimal Hodengewebe von einem jungen Hund implantiert. Jede Implantation führte in zunehmendem Grade zu einer Besserung des Allgemeinbefindens. Der Appetit hob sich. Das Haarkleid ergänzte sich. Es entstand allmählich ein volles, glänzendes Fell. Die Zähne saßen wieder fest. Die Potenz erwachte wieder.

Gleiche Erfolge wurden auch beim Weibchen erzielt. So wurde z. B. eine Ziege[1]) in dem folgenden Zustand durch Transplantation von Eierstocksgewebe behandelt. Sie war fast vollkommen haarlos, sehr fettarm. Die Muskulatur war schlaff. Es bestand hochgradige Gebrechlichkeit. Das Tier konnte sich nicht mehr selbst erheben. Seit drei Jahren bestand Sterilität. Das Euter war schlaff und ergab nur wenig Milch. Nach erfolgter Implantation von Ovarium schwoll das Euter an und lieferte wieder mehr Milch. Die Behaarung vervollkommnete sich mehr und mehr. Das Allgemeinbefinden hob sich. Schließlich zeigte sich hochgradige Brunst. Das Tier wurde mit Erfolg gedeckt und gebar!

Ganz entsprechende Beobachtungen sind auch an anderen Tieren, insbesondere an Ratten, gemacht worden[2]). Schließlich ging man dazu über, auch beim Menschen die Alterserscheinungen durch Verpflanzung von Keimdrüsengewebe von jugendlichen Organismen zu bekämpfen. Es liegen eine ganze Reihe von Ergebnissen vor, die in vollem Einklang mit den bei Tieren gemachten Erfahrungen stehen[3]). An Stelle einer Implantation von fremdem Keimdrüsengewebe, ist vorgeschlagen worden, das Vas deferens zu unterbinden bzw. einen Teil davon zu resezieren[4]). Auch hierbei sind Erfolge beobachtet worden. Auch bei Tieren ist diese Operation mit eindeutigem Erfolg durchgeführt worden. So wird von Ratten berichtet[5]), die Haarausfall, weitgehende Abmagerung, lange Zähne, Starbildung, Rückbildungserscheinungen am Geschlechtsapparat aufwiesen, daß nach beiderseitiger Unterbindung des Vas deferens und Resektion des Nebenhodens die Potenz wiederkehrte. Das Allgemeinbefinden hob sich.

Zunächst sei hervorgehoben, daß neben positiven Befunden vielfach auch über negative Resultate berichtet wird. Es ist dies durchaus verständlich. Bei der Transplantation von Keimdrüsengewebe kommt es nicht

---

[1]) *K. Kolb:* Verhandlungen der schweizerischen Naturf.-Gesellschaft. **103** (1922). — [2]) Vgl. die schönen Beobachtungen von *E. Steinach:* Verjüngung. J. Springer, Berlin 1920. — *D. Kustria* (Beobachtungen an Katzen): Z. f. d. ges. experim. Med. **43**. 201 (1924). — [3]) Vgl. die Literatur S. 312, Zitat 5 u. 6. — [4]) Vgl. die Literatur bei *Knud Sand:* J. de physiol. et de pathol. générale. 494 (1922); Acta chirurgica scandinavica. **55**. 387 (1922). — *E. Steinach:* Verjüngung. J. Springer, Berlin 1920. — Vgl. dazu u. a. *Hans Tiedje:* Die Unterbindung am Hoden und die „Pubertätsdrüsenlehre". Gustav Fischer, Jena 1921. — [5]) *W. Ottmar:* Rev. méd. de Chile. **51**. Nr. 9/10 (1923); vgl. auch **51**. Nr. 7/8 (1923). — Vgl. auch *Knud Sand:* Z. f. Sexualwissenschaft. **8**. Heft 12 (1922); J. de physiol. et de pathol. générale. 494 (1922).

nur darauf an, daß es die erforderlichen Mengen wirksamer Inkretstoffe abgibt, vielmehr müssen jene Gewebe auf die sie einwirken sollen, noch im reaktionsfähigen Zustand vorhanden sein. Da es sich wohl in der Hauptsache um eine Resorption des Transplantates handelt, so wird ein längere Zeiten überdauernder Erfolg nur dann möglich sein, wenn ein Wiedererwachen der Tätigkeit der eigenen Keimdrüsen eintritt. In der Tat ist festgestellt, daß das Transplantat in dieser Weise wirken kann. Das deutet darauf hin, daß das Keimdrüsengewebe in seiner Entwicklung von bestimmten Anregungen abhängig ist. Diese können in ihm selbst hervorgebracht werden, es ist jedoch möglich, daß eine Wechselbeziehung zu anderen Inkretionsorganen, Nebennieren (Interrenalsystem), Hyphophyse usw., besteht.

Während die Transplantationsversuche an Hand der bei Kastraten gemachten Erfahrungen ohne weiteres in ihren Ergebnissen verständlich sind, bedürfen die nach Unterbindung des Vas deferens erzielten Erfolge noch der Aufklärung. Es sind denn auch eine ganze Reihe von Untersuchungen in dieser Richtung unternommen worden. Es galt vor allem das Verhalten der Hoden zu prüfen[1]). Bewirkt die Unterbrechung des Vas deferens ein Aufleben der Tätigkeit der Hodenzellen? Die erhobenen Befunde sind verschieden. Es wird in der Tat von Regenerationsvorgängen berichtet. Vielleicht trifft die folgende Annahme das Richtige. Wir haben S. 309 erfahren, daß eine bestimmte Menge von Keimdrüsengewebe erforderlich ist, um einen Einfluß im Organismus entfalten zu können, d. h. wohl mit anderen Worten: es ist eine bestimmte Menge von Inkretstoffen erforderlich, damit bestimmte Wirkungen ausgelöst werden. Es wäre nun denkbar, daß in Keimdrüsen noch Anteile funktionieren, jedoch ist ihre Menge unzureichend, infolgedessen ist praktisch der Zustand für den Organismus der gleiche, wie wenn gar keine Inkretion mehr vorhanden wäre. Die Unterbindung des Vas deferens (und auch andere ähnliche Eingriffe) verursacht vielleicht Zerfall von Zellen und vermehrte Resorption von Keimdrüsenzellmaterial. Das könnte zur Folge haben, daß mehr Inkretstoffe in den Kreislauf gelangen, als der Inkretion unter gewöhnlichen Verhältnissen entspricht. Dadurch könnte bewirkt werden, daß Organe, deren Funktion von diesen Produkten in gewisser Richtung abhängig ist, neu belebt werden und nun ihrerseits wieder auf den Hoden zurückwirken. Auch könnten Zerfallsprodukte im Hodengewebe anregend auf die Entwicklung von Hodenzellen wirken. Von diesen Gesichtspunkten aus ist es verständlich, weshalb gerade bei der Unterbindung des Vas deferens oder der Vasektomie die Ergebnisse so sehr verschiedene sind. In jedem Einzelfalle wird dem betreffenden Organismus die Frage gestellt: sind noch genug Zellen zur Inkretbildung und -abgabe zugegen? Sind weiterhin noch Regenerationen möglich, und endlich: sind jene Gewebe, auf die Hodeninkrete einwirken, noch reaktionsfähig, oder ist ihre Rückbildung schon soweit vorgeschritten, daß die Keimdrüseninkrete kein Echo mehr zu erwecken vermögen?

So interessant vom wissenschaftlichen Standpunkte aus die Erfahrungen über Neubelebungen von darniederliegenden Funktionen auch sind, und

[1]) Vgl. u. a. *A. C. Massaglia* (Versuche an Hähnen): Endocrinology. **4**. 547 (1920). — *E. Retterer* u. *S. Voronoff*: C. r. de la soc. de biol. **88**. 1267 (1923). — *Robert M. Oslund:* Americ. J. of physiol. **70**. 111 (1924).

soviel wir noch von einem Ausbau dieses eben erst unter den Pflug genommenen Neulandes erwarten, so sehr muß vor einer Namengebung gewarnt werden, die den tatsächlichen Befunden weit vorausgreift, ja ihnen zum Teil widerspricht. Es ist von einer Verjüngung gesprochen und damit die Hoffnung erweckt worden, die Dauer des Lebens erweitern zu können. Gewiß muß in dieser Richtung weiter geforscht werden. Es ist den Fortschritten der Wissenschaft nicht förderlich, wenn Überkritik geübt oder gar „sittliche" Bedenken sich geltend machen. Wahre Wissenschaft kann nie unsittlich sein und vor allem können Funktionen der Organe es nie sein! Auf der anderen Seite darf die wissenschaftliche Forschung niemals sensationell sein!

Sterben Kastraten besonders frühzeitig? Altern sie vorzeitig? Es ist davon nichts bekannt. Kastraten können ein hohes Alter erreichen. Gewiß bestehen Beziehungen zwischen der „Lebensenergie", dem „Tonus" des gesamten Organismus und den Keimdrüsen. Nicht sie allein beherrschen jedoch den ganzen Organismus. Sie bilden ein allerdings besonders wichtiges Glied einer ganzen Kette von Teilfunktionen, die den gesamten Stoffwechsel und das gesamte Geschehen in unserem Körper auf einer bestimmten Höhe erhalten. In jener Zeit, in der ihre Sekretionsfunktion sich vorbereitet, und gewiß schon längst Inkrete wirksam sind, jedoch die Geschlechtsreife noch fehlt, ist der Organismus in besonders lebhafter Tätigkeit. Das Wachstum beherrscht alles Geschehen in ihm. Es finden Auf- und Ausbau statt. Mit dem Einsetzen der Pubertät geht der Bau des Körpers der Vollendung entgegen. Jetzt setzt das Wachstum über das Individuum hinaus ein. Es gilt den eigenen Organismus in seinem Bestand zu erhalten und zugleich der Erhaltung der Art zu dienen. Gewaltig sind die Einflüsse, die sich mit dem Einsetzen der Geschlechtsreife geltend machen. Eine Reihe von Jahren spannt das Geschlechtsleben das Individuum in seinen Bann. Dann folgt die Zeit des Abbaues. Der Organismus gleitet unter normalen Verhältnissen unmerklich in die Epoche des Alterns hinein. Nur bei der Frau ragen als Marksteine scharf hervor: die erste Menstruation und die letzte. Sie bedeuten die Grenzen der sekretorischen Tätigkeit der Ovarien. Nur in dieser Zeit dient der Organismus der Erhaltung der Art. Beim Manne sind diese Grenzen unscharf, kann doch der hochbetagte Greis noch Spermatozoën hervorbringen. Die Menopause bedeutet jedoch nicht nur Aufhören der Ovulation, sondern es finden auch tiefgehende Umwandlungen auf dem inkretorischen Gebiete statt. Der Zusammenhang der Eierstöcke mit zahlreichen anderen Organen wird offenbar. Rückwirkend zeigen auch diese Umstellungen.

Im Greisenalter gehen neben vielen anderen Funktionen die des Zentralnervensystems zurück. Die Sinnesorgane leiden vielfach in ihrer Leistungsfähigkeit. Alle Funktionen klingen allmählich ab. So gestaltet sich das normale Greisenalter zu einem fast unmerklichen Ausklingen der Lebensvorgänge. Soll man nun für kurze Zeit diesen harmonisch verlaufenden Abstieg der Lebensfunktionen durchbrechen und noch einmal alle jene Funktionen aufleben lassen, die in voller Funktion befindliche Keimdrüsen zur Voraussetzung haben? Besteht nicht die Möglichkeit der Gefährdung des Lebens, wenn unter Umständen ein altersschwaches Herz, das im ruhig dahin fließenden Leben seine Schuldigkeit eben noch erfüllt, plötzlich einem aufgepeitschten impulsiven Leben gegenüber

steht? Diese Andeutungen mögen genügen, um zu zeigen, daß die Anfachung der darniederliegenden Inkretionsfunktion der Keimdrüsen mit größter Kritik durchgeführt werden muß. Beim Menschen ist ein frühzeitiges Altern bekannt. Ein sorgfältiges Beobachten wird vielleicht Fälle zutage fördern, bei denen, rechtzeitig eingegriffen, eine Aufrechterhaltung der Inkretionsfunktion der Geschlechtsdrüsen von größter Bedeutung sein kann — allerdings nicht im Sinne einer Erotisierung, sondern in dem der allgemeinen Festhaltung des Stoffwechsels auf einer bestimmten Höhe und die damit verknüpfte höhere Leistungsfähigkeit des gesamten Organismus.

Wir haben nunmehr die Folgeerscheinungen beim Fehlen der Keimdrüsen kennen gelernt und gesehen, daß nicht nur die Möglichkeit besteht, diese durch Transplantation von solchen gleicher Art zu verhindern oder doch herabzumindern, sondern daß es darüber hinaus gelingt, mittels der heterosexuellen Keimdrüse dem Organismus die andersgeschlechtigen Geschlechtscharaktere aufzuzwingen, vorausgesetzt, daß die Verpflanzung zu einer Zeit vorgenommen wird, in der noch Umstellungen möglich sind. Da nun die Keimdrüsen unabhängig von dem Orte, an dem sie sich im Körper befinden, wirken, so ist es ausgeschlossen, daß sie auf dem Wege über das Nervensystem bzw. nur auf diesem wirken. Es handelt sich um die Aussendung von Stoffen mit spezifischen Wirkungen, d. h. der Beweis darf als geführt gelten, daß die Keimdrüsen den Inkretionsorganen zugehören. Nun möchten wir aber die Inkrete als solche kennen lernen. Ehe wir auf die Forschungen eingehen, die diese Aufgabe zu erfüllen suchten, müssen wir uns noch mit einer anderen Fragestellung von größter Wichtigkeit befassen, nämlich der folgenden: Werden die gesamten sekretorischen und inkretorischen Funktionen der Keimdrüsen von einer einzigen Zellart erfüllt, oder aber ist eine Arbeitsteilung vorhanden? Um dieses Problem, das uns ohne weiteres an die gleiche Fragestellung bei der Pankreasdrüse erinnert, besprechen zu können, müssen wir uns den Bau der Hoden und der Ovarien in das Gedächtnis zurückrufen.

Zunächst sei hervorgehoben, daß schon in der frühesten Embryonalentwicklung bei allen Metazoën zwei Zellarten sich scharf abgrenzen, nämlich auf der einen Seite diejenigen, die den mannigfaltigen Funktionen des Individuums dienen — somatische Zellen genannt — und auf der anderen die mit der Aufgabe der Erhaltung der Art betrauten. Diese letzteren sind die Geschlechts- bzw. Generationszellen. Beide Zellarten bleiben eng miteinander verknüpft. Die somatischen Zellen geben für die Geschlechtszellen den Nährboden ab, ohne sie können diese nicht existieren. Somit dienen die somatischen Zellen indirekt auch der Erhaltung der Art. Die große Frage ist nun, ob die Geschlechtszellen einen gestaltenden und funktionellen Einfluß auf die somatischen Zellarten ausüben. Hervorgehoben sei noch, daß die Geschlechtszellen schon bei den niedersten Metazoën einen ausgeprägten Dimorphismus aufweisen. Er zeigt sich darin, daß bestimmte Keimzellen nur Eizellen und andere nur Spermatozoën hervorgehen lassen. Je höher wir in der Tierreihe aufsteigen, umsomehr macht sich das Bestreben geltend, die der Erhaltung der Art dienenden Zellen zu einem Organ zusammenzufassen. Es kommt zur Ausbildung der Keimdrüse. Interessanterweise ist ihre Anlage stets indifferent, asexuell. Erst später kommt es zur Differenzierung. Es bildet sich der Hoden oder das Ovarium aus, und mit deren Funktion erhält dann der somatische Teil

des Organismus seinen spezifischen Geschlechtscharakter. Eine genaue Kenntnis der Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen ist erforderlich, um die verschiedenartigen Fälle von Hermaphroditismus verstehen und die in diesen Fällen auftretenden rudimentären Organe richtig deuten zu können.

Der Hoden ist von einer derben Bindegewebskapsel eingehüllt, der Tunica albuginea. Nach innen folgt eine an Blutgefäßen reiche Bindegewebsschicht (Tunica vasculosa). An sie grenzt unmittelbar das Hodenparenchym. Zahlreiche Bindegewebssepten, die von einem in das Innere des Hodens vorspringenden Wulst (Mediastinum testis bzw. Corpus Highmori) ausgehen und zur Tunica vasculosa ziehen, teilen das Parenchym in Läppchen ab. Sie bestehen aus den Tubuli seminiferi (Hodenkanälchen). Jedes einzelne Kanälchen besteht aus einem samenbereitenden Teil und einem den Samen abführenden. Der letztere (Tubulus seminiferus contortus) zeigt außerordentlich viele Windungen. Die Tubuli contorti vereinigen sich zum Tubulus rectus, der als Ausführungsgang für den gebildeten Samen dient. Die Tubuli recti verbinden sich im Mediastinum zu einem Netzwerk (Rete testis).

Uns interessiert in erster Linie das Verhalten der Zellen im samenbereitenden Anteil des Hodenparenchyms. Auf einer Membrana propria sitzt ein geschichtetes Epithel. Es besteht aus zweierlei Zellen, nämlich aus langen zylindrischen Zellen, die durch die ganze Epithelschicht hindurch reichen und aus solchen, die in Samenfäden übergehen. Die ersteren sitzen mit einem verbreiterten Fuße auf der Membrana propria und senden gegen das Innere des Kanälchen einen Ausläufer. Diese Zellen sind Fußzellen oder *Sertoli*sche Zellen genannt worden.

Für die Samenbildung kommen nur die Samenzellen in Frage. Sie liefern allein die Spermatozoën. Bis aus der Samenzelle der Samenfaden entstanden ist, vollziehen sich außerordentlich interessante Umwandlungen. Zunächst finden sich Spermatogonien, Ursamenzellen bzw. Stammzellen. Es sind das ziemlich große Zellen mit im Protoplasma zerstreuten Mitochondrien. Der runde Kern besitzt sehr fein verteiltes Chromatin. Ferner ist ein Kernkörperchen erkennbar. Neben dem Kern sind zwei Zentralkörper sichtbar, die von einem Netzapparat (Golgi) und dem sogenannten Idiozom umgeben sind. Von diesen Zellen aus nehmen jene Gebilde ihren Ausgang, die als Spermatozoën ausgesandt und bei Vereinigung mit einer Eizelle die Anregung zu deren Entwicklung und damit zur Ausbildung eines neuen Wesens der gleichen Art geben. Zur Zeit der Pubertät geraten die Ursamenzellen in lebhafte Tätigkeit. Es kommt zu mitotischen Teilungen. Es gehen aus ihnen kleine Zellen hervor. Sie sind Spermiogonien genannt worden. Nach einiger Zeit beginnen die Zellen zu wachsen. Man nennt diese vergrößerten Zellen nunmehr Spermiozyten 1. Ordnung. Sie teilen sich wieder, und zwar zweimal. Nach der ersten Teilung entstehen die Spermiozyten 2. Ordnung. Aus ihnen gehen dann die Spermiden hervor. Diese sind klein. Sie besitzen einen Kern, Zentralkörperchen mit dem Idiozom und Zytoplasma mit eingelagerten Mitochondrien. Von den Spermiden aus vollzieht sich nun die Umwandlung in Samenfäden. Vom Chromatin aus wird der Kopf des Spermatozoons geliefert. Am Bau des Halses und des Verbindungsstückes sind die Zentralkörperchen beteiligt. Vom Zytoplasma leiten sich der Achsenfaden und die Hülle ab, die Mitochondrien

finden sich in den Spiralbildungen wieder. Somit ist der Samenfaden eine der Spermide entsprechende Zelle. Sie enthält deren Bestandteile nur in einer anderen Anordnung[1]).

Während nun bei den wild lebenden Tieren der geschilderte Vorgang nur in bestimmten Perioden (Brunstzeit) sich vollzieht, und somit Zeiten der Ruhe mit Zeiten großer Tätigkeit abwechseln, findet beim Menschen und auch bei domestizierten Tieren von der Zeit der Geschlechtsreife an eine ununterbrochene Spermiogenese statt.

Erwähnen wollen wir noch, daß die *Sertoli*schen Zellen bei der Samenfadenbereitung mitwirken. Man sieht, wie sie in das Lumen der Hodenkanälchen hinein lappige Fortsätze treiben, die die Spermiden umschließen. In den Protoplasmanischen vollzieht sich dann die oben kurz geschilderte Umwandlung der Spermiden in den Samenfaden. Man hat die Zeit, die vergeht, bis aus einer Spermatogonie ein Samenfaden entstanden ist, auf etwa 19—20 Tage geschätzt.

Zwischen den Hodenkanälchen liegt innerhalb der Läppchen Bindegewebe. In diesem interstitiellen Gewebe finden sich eigenartige Zellen. Sie liegen zumeist in Form von Nestern oder Strängen zusammen. Die Zellen sind nach ihrem Entdecker als *Leydig*sche Zellen bezeichnet worden[2]). Man spricht auch von Hodenzwischenzellen oder interstitiellen Hodenzellen. Wir wollen gleich hervorheben, daß diesen Zellen von vielen Forschern die Bildung der die spezifischen Geschlechtsmerkmale in den somatischen Zellen erweckenden Inkretstoffe zugeschrieben wird. Man hat von einer interstitiellen Drüse[3]) gesprochen und damit zum Ausdruck bringen wollen, daß der Hoden ein Doppelorgan sei. Es ist daher verständlich, daß diese Zellarten ganz besonders sorgfältig untersucht worden sind. Trotz aller Bemühungen steht jedoch auch heute noch nicht fest, woher sie stammen[4]). Im Hoden des Menschen sind die *Leydig*schen Zellen im Verhältnis zu den übrigen Parenchymzellen spärlich vertreten. Sie sind ziemlich groß, rundlich oder polygonal und enthalten einen großen, exzentrisch gelegenen Kern. Das Protoplasma besitzt Netzstruktur und schließt neben Fetttröpfchen eigenartige Kristalloide und Mitochondrien in Gestalt von feinen Fäden und Körnchen ein.

Die Hoden sind von der Arteria spermatica aus gut mit Blut versorgt. Reich gestaltet ist auch das Lymphgefäßsystem. Zahlreich vertreten

---

[1]) Vgl. hierzu u. a. *F. Meves:* Ergebnisse der Anatomie und Entwicklung **11**. 435. — *A. Branca:* Arch. de zool. expérim. et générale. **62**. 53, 252 (1924). Hier findet sich eine reichhaltige Literaturzusammenstellung; ferner sei auf die instruktiven Abbildungen in dieser wichtigen Abhandlung verwiesen. — [2]) *F. v. Leydig:* Z. f. wissensch. Zool. 2 (1850); Lehrbuch der Histologie der Menschen und der Tiere. Frankfurt 1857. — *A. Kölliker:* Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen. W. Engelmann, Leipzig 1854. — *V. v. Ebner:* Handbuch der Gewebelehre des Menschen von *A. Kölliker*. 6. Aufl. W. Engelmann, Leipzig 1902. — [3]) *P. Bouin* u. *P. Ancel:* C. r. de la soc. de biol. **14**. 14. Nov. (1903) und weitere Arbeiten. — Vgl. auch *Fr. Reinke:* Arch. f. mikroskop. Anat. **47** (1896). — [4]) Vgl. hierzu u. a. *J. Benoit:* C. r. de l'acad. des sc. **177**. 412 (1923). — *Karl Wagner:* Anat. Anzeiger. **56**. 559 (1923). — *Y. Kitahara:* Arch f. Entwicklungsmechanik. **52**. **97**. 550 (1923). — *B. Cejka:* A. f. mikroskop Anat. u. Entwicklungsmech. **98**. 524 (1923). — Vgl. ferner die wertvolle kritische Übersicht von *H. Stieve:* Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch. **23**. (1921). — *B. Romeis:* Klin. Wschr. **1**. 960, 1005, 1064 (1922). — Ferner *A. L. Salazar:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 604 (1921). — *H. Stieve: Pflügers* Arch. **200**. 470 (1923).

ist ferner das Nervensystem. Nervenfasern bilden in den tieferen Schichten der Tunica albuginea einen Plexus.

Haben wir es beim Hoden im wesentlichen (neben Bindegewebszellen, Lymphozyten usw., den Zellen der abführenden Kanälchen) mit drei Arten von Zellen zu tun, nämlich den Samenzellen, den *Sertoli*schen und den *Leydig*schen, so liegen die Verhältnisse beim Ovarium insofern bedeutend komplizierter, als bei der Umwandlung von Eizellen sich neue Gebilde (Corpora lutea) ergeben, denen bestimmte Funktionen zugeschrieben worden sind. Der Eierstock geht aus dem Keimepithel hervor. Seine Zellen, Oogonien, teilen sich lebhaft und bilden eine dicke Schicht an der Oberfläche des Organes[1]). Sie zerfällt durch einwanderndes Bindegewebe in sog. Keimballen. Eine Schicht Keimepithel bleibt an der Oberfläche in Form von mächtigen, zylindrischen Strängen durch das ganze Leben hindurch erhalten. Aus den Keimballen sondern sich die Eier mehr und mehr ab. Um jede dieser Zellen gruppieren sich kleinere Zellen in Form eines einschichtigen Epithels. Eine solche Gruppe von Zellen bestehend aus der zentral gelegenen größeren Eizelle mit dem einschichtigen Umhüllungsepithel hat den Namen Primärfollikel erhalten. Seine gesamten Zellen entstammen dem Keimballen. Die Eizelle selbst wird als Urei = Oozyte bezeichnet, und die umgebenden Zellen heißen Follikelzellen. Bindegewebszellen lösen schließlich den ganzen Zellbestand der Keimballen in Primärfollikel auf. Sie alle bilden mit dem Bindewebe, dem Stroma des Ovariums, zusammen die Rindenschicht des Ovariums. In der Markschicht findet sich Bindegewebe, ferner sind elastische Fasern eingelagert.

Uns interessiert hier besonders das Verhalten der Primärfollikel. Sie zeigen schon beim Neugeborenen ein starkes Wachstum. Vor allem vermehren sich die Follikelzellen außerordentlich stark. Schließlich ist die Eizelle von einer mehrfachen Schicht von solchen umgeben. Einige dieser Zellen gehen zugrunde. Es entstehen kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Vakuolen. Sie fließen allmählich zusammen und bilden eine Höhle, die mit Liquor folliculi erfüllt ist. Sie vergrößert sich mit dem Wachstum des gesamten Follikels immer mehr. Die erwähnte Höhle, Antrum folliculi genannt, befindet sich stets der Eierstocksoberfläche zugewandt, während die Eizelle mit Follikelepithel zusammen im Cumulus oophorus markwärts gelegen ist. Der Follikel wird im Laufe seines Wachstums von einer bindegewebigen Hülle umgeben, der Theca folliculi.

Die Eizelle, die ein Fadenwerk zeigt, einen kugeligen Kern (Keimbläschen genannt) mit ausgeprägtem Chromatingerüst und ein großes rundes Kernkörperchen (Keimfleck) aufweist, verändert sich während des Wachstums des Follikels. Sie wächst auch und wird von einer dicken Membran, der Zona pellucida, umgeben. Sie wird von der innersten Lage der Follikelzellen abgegeben. Es sammeln sich im Einnern Reservestoffe an. Bei ihrer Bildung sollen die Mitochondrien lebhaft beteiligt sein. Es bildet sich der Dotter.

Das so vorbereitete Ei nebst Follikelorganisation (Folliculus oophorus vesiculosus Graafii) ist nun reif zum Platzen und zur Abgabe der Eizelle. Sie selbst ist noch nicht befruchtungsfähig. Es muß

[1]) *E. Pflüger:* Über die Eierstöcke der Säugetiere und des Menschen. Leipzig 1863.

noch die Hälfte der Chromosomen sie verlassen, erst dann darf die Eizelle als reif und vorbereitet zur Aufnahme eines Spermatozoons bezeichnet werden[1]).

Unter Vermehrung der Follikelflüssigkeit kommt es zu einer immer stärkeren Vergrößerung des Follikels. Er nimmt jetzt die ganze Dicke der Rindenschicht ein. Die Tunica albuginea wird unter dem vom Follikel ausausgeübten Druck mehr und mehr verdünnt. Die Theca folliculi atrophiert an dieser Stelle. Schließlich platzt der Follikel. Ei und Follikelflüssigkeit gelangen in die Bauchhöhle. Das erstere wird dann von den Tuben aufgenommen und dem Uterus zugeleitet. Der ganze Vorgang der Abgabe des Eies aus dem Follikel in die Bauchhöhle wird als Ovulation bezeichnet. Mit ihm steht das Auftreten der Brunst[2]) bzw. beim Menschen und den anthropoiden Affen die Menstruation in Zusammenhang.

Wir wollen uns hier mit dem Schicksal des geplatzten Follikels beschäftigen, soll doch aus ihm unter Umständen ein Inkretionsorgan entstehen! Es fangen seine Zellen mächtig an, zu wuchern. Nach kurzer Zeit ist ein neuer, solider, zelliger Körper entstanden, genannt Corpus luteum[3]). Die erwähnte Bezeichnung rührt von seiner gelben Färbung her. Diese ist durch Zelleinschlüsse bedingt. Bestimmte, Luteinzellen genannte Zellen, enthalten einen gelben Farbstoff (das Lutein) in Form feiner Körnchen. Einwandernde Bindegewebszellen der Tunica interna thecae bilden die Brücke zum Eindringen von Blutgefäßen. Damit hat die Entwicklung des Corpus luteum seinen Höhepunkt erreicht.

Es sind nun zwei Möglichkeiten vorhanden. Entweder ist das Ei unbefruchtet geblieben. In diesem Falle setzen bald regressive Veränderungen ein. Die Luteinzellen gehen zugrunde. Das Bindegewebe schrumpft. Es bildet sich das bindegewebige Corpus albicans bzw. Corpus fibrosum (auch Corpus luteum spurium bzw. menstruationis genannt) aus. Hat jedoch eine Befruchtung stattgefunden, so entwickelt sich ein besonders großes Corpus luteum (Corpus luteum verum bzw. graviditatis). Während das Corpus luteum dann, wenn keine Befruchtung eingetreten ist, schon nach 6—8 Wochen zurückgebildet und nur als kleine weißliche Narbe am Ovarium erkennbar ist, hält es sich bei erfolgter Befruchtung während der ganzen Schwangerschaft. Erst einige Wochen nach erfolgter Geburt setzt die Atrophie ein.

Von großem Interesse ist, daß eine außerordentlich viel größere Anzahl von Eiern angelegt wird, als jemals zur Reife gelangen. Man hat in beiden Eierstöcken beim neugeborenen Mädchen über 400.000 Follikel gezählt[4]). Zur Entwicklung und Ausstoßung kommen nur 2—500 davon. Viele Follikel werden schon im ersten Stadium, d. h. als Primärfollikel aufgelöst. Wieder andere entwickeln sich, bleiben jedoch im Wachstum stehen und gehen zugrunde (atretische Follikel).

In der Rindensubstanz finden sich in dem zwischen den Follikeln eingelagerten Bindegewebe Gruppen eigenartiger Zellen. Sie treten in

---

[1]) Die Ausstoßung der Hälfte des Chromosomenmateriales kann sich auch nach erfolgtem Eindringen eines Samenfadens vollziehen. — [2]) Bei der Fledermaus findet die Brunst im Herbst und die Eireifung im Frühjahr statt. — [3]) Auch bei Vögeln ist die vorübergehende Bildung eines Corpus luteum beobachtet. *H. Stieve:* Arch. f. mikroskop. Anat. **92**. Abt. II (1918). — *J. Hett:* Arch. f. mikroskop. Anat. Abt. I. **97**. 718 (1923). — [4]) Vgl. u. a. *D. v. Hansemann:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **35**. 223 (1912).

verschiedenen Formen auf: als kompaktes Parenchym oder in Form von Strängen oder Ballen. Die Zellen sind ganz von Blutgefäßkapillaren umgeben. Sie sind polyëdrisch, enthalten bläschenförmige Kerne und Lipoidkörnchen. Man hat diese Zellgruppen interstitielle Zellen genannt und bringt sie in Zusammenhang mit bestimmten Funktionen, wie wir gleich erfahren werden.

Der Eierstock wird durch die Äste der Arteria uterina und spermatica interna, deren Verzweigungen viele Anastomosen bilden, reichlich mit Blut versorgt. Die Follikel werden von Kapillaren umsponnen (sie werden beim Follikelsprung zum Teil verletzt. Es kommt in der Regel zu einer Blutung). Lymphgefäße gehen aus Spalträumen, die die Follikel umgeben, hervor. Die markhaltigen und marklosen Nerven entstammen dem Plexus spermaticus und renalis. Jeder Follikel ist von Nervenfasern umsponnen[1, 2]).

Wir sind mit voller Absicht den morphologischen Feststellungen über den Bau und die Funktionen der Keimdrüsen etwas eingehender nachgegangen, einmal deshalb, um auch wieder hier darzutun, daß die Lehre der Funktionen der einzelnen Gewebs- und Zellarten in Einklang mit ihrem Bau stehen muß. Vor allem war jedoch der Umstand wegleitend, daß wir mit dem Versuch, die Frage nach der Art der Inkretstoffe hervorbringenden Zellen, sehr unsicheren Boden betreten. Auf der einen Seite finden sich Forscher, die mit größter Bestimmtheit die Anschauung verfechten, daß die oben erwähnten interstitiellen Zellen der Keimdrüsen für alles das verantwortlich sind, was wir als spezifische Geschlechtscharaktere bezeichnen. Dazu kommt dann im Ovarium noch als neues, nur zeitweise funktionierendes Gewebe das Corpus luteum. Von anderer Seite wird bestritten, daß es eine interstitielle Drüse im Sinne eines Inkretionsorganes gäbe, und zwar sind es zumeist Morphologen, die sich in diesem Sinne aussprechen. Leider ist es unmöglich, das generative Gewebe vom übrigen zu trennen und etwa *Leydig*sche Zellen für sich operativ zu entfernen und die sich anschließenden Folgen zu studieren. Wäre das möglich, dann gäbe es kaum noch einen Zweifel, welche Funktionen die einzelnen Zellarten der Keimdrüsen im Organismus erfüllen.

Die erste Frage, die wir zu entscheiden haben, ist die nach dem Vorkommen der interstitiellen Zellen in der Tierreihe[3]). Bei den Wirbellosen sind entsprechende Zellarten neben den Sexualzellen nicht aufgefunden worden, dagegen mehren sich die Berichte, wonach in der ganzen Wirbel-

---

[1]) Erwähnt sei noch, daß in der Nachbarschaft des Eierstockes zwei rudimentäre Organe, die Reste der Urniere darstellen (das Epoophoron und das Paroophoron) vorhanden sind. Irgend welche Funktionen sind diesen bis jetzt nicht zuerkannt worden. — [2]) Vgl. weitere Einzelheiten über den Bau der Geschlechtsdrüsen in den Lehrbüchern der Anatomie (insbesondere sei auf die ausgezeichnete Darstellung bei *Hermann Braus:* Anatomie des Menschen. Bd. 2, J. Springer, Berlin 1924, verwiesen) und der Histologie, z. B. *L. Szymonowics* und *Rud. Krause:* Lehrbuch der Histologie. Kurt Kabitzsch, Leipzig. 5. Auflage. 1924. — [3]) Vgl. die Literatur bei *H. Stieve:* Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. **23**. 1 (1921). — Ferner *W. Kolmer* u. *F. Scheminsky; Pflüger*s Archiv. **194**. 352 (1922). — *R. Courrier:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 939 (1921); C. r. de l'acad. des sc. **174**. 70 (1922). — *M. Athias:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 1315 (1923). — *Chr. Champy:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 1007 (1923). — *J. Benoit:* C. r. de l'acad. des scienc. **174**. 701 (1922). — *R. R. Humphrey:* Americ. J. of anat. **29**. 213 (1921).

tierreihe, namentlich in den Hoden, Zwischenzellen anzutreffen sind. Interessanterweise ist ihre Menge bei verschiedenen Tierarten sehr verschieden. So besitzen zum Beispiel der Maulwurf[1]), der Eber, der Hengst und der Kater viel interstitielles Gewebe, es folgen dann Reh, Gemse, Hund. Wenig interstitielle Zellen wurden u. a. beim Stier, beim Ziegenbock und beim Widder angetroffen[2]). Übrigens unterliegt die Zahl der interstitiellen Zellen Schwankungen. So ist zur Zeit der Brunst wiederholt eine beträchtliche Vermehrung beobachtet worden. Wir dürfen jedoch nicht verschweigen, daß dieser Befund durchaus nicht die Regel ist[3]). Hervorgehoben sei noch, daß beim Menschen das interstitielle Gewebe insbesondere im Ovarium stark hinter den anderen Gewebsarten zurücktritt. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß bei Regenerationsvorgängen im Gebiete des generativen Gewebes, z. B. nach Schädigungen, eine Vermehrung der interstitiellen Zellen zu beobachten ist. Es ist daran gedacht worden, daß sie sowohl im Hoden als im Eierstock bedeutungsvolle Beziehungen zu den Geschlechtszellen unterhalten, und zwar sollen sie für diese Substanzen zubereiten, die für ihre Entwicklung von Wichtigkeit sind. Man könnte auch daran denken, daß sie bei der Resorption von Zerfallsprodukten, die beim Untergang von Samen- oder Eizellen entstehen, eine Rolle spielen. Im ersteren Falle käme den Zwischenzellen die Bedeutung eines Inkretionsorganes in dem Sinne zu, als sie spezifisch zusammengesetzte Materialien bilden und den Geschlechtszellen in ihrer Entwicklung zur Verfügung stellen[4]). Bewiesen ist zur Zeit diese Annahme noch nicht. Sie muß weiter geprüft werden.

Wenn wir nun den Versuch unternehmen, der Frage näher zu treten, ob die spezifischen Geschlechtscharaktere und die besonderen Äußerungen des Geschlechtslebens, wie z. B. die Brunst und die Periode der Ruhe, von einer ganz bestimmten Zellart beherrscht werden, dann stoßen wir sofort auf große Schwierigkeiten. Beim Hoden haben wir es mit den Samenzellen, den *Sertoli*schen Zellen und endlich mit den *Leydig*schen Zellen zu tun. Es scheint, daß außer diesen keine anderen Zellarten in Frage kommen. Die beiden zuerst genannten Zellarten stehen sich sehr nahe. Wir haben schon S. 334 bemerkt, daß die Spermatozoën mit den *Sertoli*schen Zellen eine zeitlang in engste Beziehung treten. Die Samenzellen und die *Sertoli*schen Zellen haben wohl einen gemeinsamen Ausgangspunkt. Die Forschung muß darnach streben, die eine oder andere der genannten drei Zellarten für sich zur Funktion zu bringen, d. h. es muß versucht werden, bestimmte Zellarten auszuschalten. Die Folgeerscheinungen würden uns dann belehren, in welchem Zusammenhang die noch vorhandenen und die fehlenden Zellen mit bestimmten Vorgängen stehen. Es schien, als ob einesteils der Versuch und andernteils die Natur selbst die erwähnten Bedingungen erfüllt habe. Es kommt nicht ganz selten vor, daß die Hoden im Leistenkanal stecken bleiben, d. h. den Deszensus nicht ganz vollenden. Sehr häufig ist

[1]) *R. Schmaltz:* Berl. tierzärztl. Wschr. **36**. 405 (1920). — *H. Stieve: Pflügers* Arch. **200**. 470 (1923). — *W. Lennings:* Z. f. die ges. Anat. Abt. 1; Z. f. Anat. u. Entwickl. **68**. 230 (1923). — [2]) *J. Tandler* u. *S. Groß:* Arch. f. Entwicklungsmech. **33**. 297 (1911); **35**. 132 (1912). — *H. Stieve: Pflügers* Arch. **200**. 470 (1923). — [3]) Vgl. z. B. *A. Watson:* J. of physiol. **53**. 86 (1919). — [4]) *J. Plato:* Arch. f. mikroskop. Anat. **48** (1896); **50** (1897). — *J. Kyrle:* Sitzungsber. der Akad. der Wissensch. Math.-naturw. Kl. 120 (1911). — *E. Leupold:* Beziehungen zwischen Nebennieren u. männl. Keimdrüsen. Gustav Fischer, Jena 1920. — *H. Stieve:* Ergebnisse der Anat. und Entwicklungsgesch. **23**. 1 (1921).

dieser Zustand — Kryptorchismus genannt — mit Unfruchtbarkeit unter vollem Erhaltensein der Geschlechtsmerkmale und des Geschlechtstriebes verknüpft. Vereinzelt beobachtet man auch die Ausbildung der Merkmale der Kastraten. Diese letzteren Fälle ergaben einheitliche Befunde[1]), indem es sich herausstellte, daß die sämtlichen spezifischen Gewebe der Hoden vollkommen atrophiert waren. In den anderen Fällen, in denen Unfruchtbarkeit bestand unter Erhaltung der Geschlechtsmerkmale ergab die mikroskopische Untersuchung der Hoden das Vorhandensein von interstitiellen Zellen, während die Hodenkanälchen mehr oder weniger atrophisch waren. In keinem Falle ist der Beweis eindeutig geführt, daß das generative System restlos vernichtet war! Die Abwesenheit von Spermatozoën beweist nicht, daß auch die Samenzellen fehlen! Es ist ganz gut denkbar, daß sie zwar nicht mehr zur Metamorphose bis zu Spermatozoën gelangen, jedoch andere Funktionen noch ausführen. Der Befund von viel Zwischenzellen — wobei zu beachten ist, daß eine Vermehrung von Zellen dadurch vorgetäuscht sein kann, daß andere Zellarten an Menge zurückgegangen sind — ist als Beweis dafür angeführt worden, daß diese das Inkretionsorgan der Hoden darstellen.

Versuche zur funktionellen Trennung der Zellarten der Hoden sind nach zwei Richtungen unternommen worden. Einmal wurde das Vas deferens unterbunden[2]). Es sind die damit verbundenen Erscheinungen verschieden, je nachdem es sich um ein jugendliches oder erwachsenes Individuum handelt. Im ersteren Falle ließ sich eine Weiterentwicklung der Hodengewebe feststellen, im letzteren zeigten sich mehr oder weniger ausgedehnte Degenerationserscheinungen, und zwar an den Hodenkanälchen. Es folgen jedoch bald Regenerationsvorgänge. Die Zwischenzellen blieben erhalten, ja sie zeigten zum Teil lebhafte Vermehrung. Wie ist diese zu deuten? An und für sich wäre, wenn diese Zellen eine „Dauerfunktion", wie es die Entwicklung und die Erhaltung der Geschlechtsmerkmale erfordert, erfüllen, eine solche nicht notwendig. Sollte sie nicht etwas mit der Wegschaffung der vernichteten Zellen zu tun haben oder in Beziehung zu den erwähnten Wiederaufbauvorgängen stehen? Auf alle Fälle fehlt ein eindeutiger Fall, bei dem alles generative Gewebe restlos unter Erhaltung des interstitiellen Gewebes ausgeschaltet war. Erwähnt sei, daß vielfach berichtet wird, daß die *Sertoli*schen Zellen die Vernichtung der Samenzellen überdauern. Sollten sie nicht auch Mutterzellen von neuen Samenzellen sein können?

Großes Aufsehen erregte es, als bekannt wurde, daß die Röntgenstrahlen in ganz besonders starkem Grade die Samenzellen und ihre Umwandlungsformen zu schädigen vermögen[3]), während die Zwischenzellen viel weniger empfindlich sind. Dieser Umstand wurde benützt[4]), um die

[1]) *J. Tandler:* Wiener klin. Wochenschr. 459 (1910). — *Felizet* u. *Branca:* J. de l'anat. et de physiol. 1898; C. r. de la soc. de biol. **53** (1901). — *N. Nielsen:* Monatschr. f. prakt. Tierheilkd. **17** (1910). — *L. Mazzetti:* Anat. Anzeiger. **38**. 361 (1911). — *T. R. Goddard:* J. of anat. **54**. 173 (1920). — *B. H. Fell:* Quart. J. of experim. physiol. **13**. 145 (1923). — [2]) *P. Bouin* u. *P. Ancel:* J. de physiol. et de path. général. **6** (1904); C. r. de la soc. de biol. **57**. 554 (1906). — [3]) *Albers-Schönberg:* Münch. med. Wochenschr. 1903. — [4]) *J. Tandler* und *S. Groß:* Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. J. Springer, Berlin 1913. Vgl. S. 99, hier wird auf im Jahre 1908 ausgeführte Versuche verwiesen. — *G. Herxheimer* u. *K. F. Hoffmann:* Deutsche med. Wochenschr. 1908.

Zellen der Hodenkanälchen unter Schonung des interstitiellen Gewebes zu vernichten. Die Anhänger der Lehre, wonach dieses das inkretorische Gewebe des Hodens darstellt, ziehen aus den angestellten Tierversuchen den Schluß, daß mittels Röntgenbestrahlung die restlose Ausschaltung des generativen Gewebes unter Aufrechterhaltung der Funktionen der Zwischenzellen und Erhaltenbleiben der Geschlechtscharaktere gelungen sei. Die Gegner bezweifeln die vollständige Vernichtung des generativen Gewebes. In der Tat sind ausgiebige Regenerationen in mittels Röntgenstrahlen geschädigten Hoden festgestellt worden[1]).

Es sind nun weiterhin Beobachtungen an Menschen und Tieren folgender Art in der Literatur niedergelegt: bei vollkommen erhaltenem Geschlechtscharakter Hoden, die nur interstitielles Gewebe aufwiesen; oder Fälle, bei denen dieses vermißt wurde, während das generative Gewebe vorhanden war[2]). In diesen Fällen wurden Erscheinungen beobachtet, die an die bei Kastraten festgestellten erinnerten. Daneben finden sich aber auch Angaben, wonach bei einer übermäßig starken Ausbildung von Zwischengewebe unter Atrophie des generativen Infantilismus bzw. Kastratoidismus bestand[3]).

Wir kommen zum Schlusse, daß es zur Zeit nicht möglich ist, die Frage eindeutig zu entscheiden, welche Zellarten in direkter Beziehung zur Ausbildung der Geschlechtscharaktere stehen. Es ist nun leicht möglich, daß der ganze, doch sehr komplexe Vorgang der Ausbildung der spezifischen Geschlechtsmerkmale von verschiedenen Zellen aus beeinflußt wird. Es hat vieles für sich, daß bestimmte Zellen des generativen Gewebes an der Inkretbildung beteiligt sind. Auf alle Fälle zeigt sich zwischen ihrem Verhalten und den Entwicklungsphasen der Ausbildung spezifischer Geschlechtsmerkmale in vieler Hinsicht ein Parallelgehen. Zur Zeit der Pubertät setzt die Metamorphose der Samenzellen ein. Es kommt zur Geschlechtsreife. Es vollziehen sich in physischer und psychischer Hinsicht tiefgehende Umwälzungen im Organismus. Nur gar zu oft greift nicht ein Vorgang in den anderen in der notwendigen Präzision ein. Es kommt zu Störungen. Die Zeit der Pubertät bedeutet für den Organismus ein Prüfstein auf seine Leistungsfähigkeit. Es bleibt dann durch eine Reihe von Jahren die Funktion des Hodens im wesentlichen auf einer bestimmten Höhe. Mit zunehmendem Alter findet ein Rückgang statt. Im Greisenalter ist wiederholt festgestellt worden, daß sich wohl noch interstitielles Gewebe fand, während das generative stark atrophiert war. Dabei waren alle Zeichen einer Involution vorhanden. Hierzu ist zu bemerken, daß die Anwesenheit von Zellen noch nicht zu bedeuten braucht, daß diese ihre Funktionen erfüllen. Es gilt dies ganz besonders auch für die Inkretion. Ferner müssen wir immer wieder betonen, daß zu jeder Inkretwirkung bestimmte Bedingungen gehören. Das Erfolgsorgan muß auf einen Reiz ansprechen. Es muß erregbar sein, und zwar für jene Stoffe. Endlich muß daran gedacht werden, daß ein ausgesandter

---

[1]) *M. Simmonds:* Fortschr. d. Röntgenstr. **14**. 229 (1909/10). — *J. Kyrle:* Verhandlungen der deutschen path. Gesellsch. (1910). — [2]) *A. Lipschütz, Felix Bormann* u. *Wagner:* Deutsche med. Wschr. **48**. 320 (1922). — *A. Lipschütz* u. *K. Wagner*: C. r. de la soc. de biol. **86**. 306 (1922). — Vgl. auch *A. Lipschütz, Benno Ottow* u. *K. Wagner:* A. f. Entwicklungsmech. **51**. 66 (1922). — [3]) *Berblinger:* Zbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. **31**. Ergänzungsbd. 186 (1921). — Vgl. auch *P. Portier* u. *de Rorthays:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 444 (1921).

Inkretstoff auch deshalb versagen kann, weil ein anderes Organ, über das die Endwirkung herbeigeführt wird, versagt. Diese Bemerkungen sollen nur andeuten, daß der Morphologe wohl das Rüstzeug für Forschungen über Zellfunktionen geben und gemachte Beobachtungen kontrollieren kann, niemals wird er jedoch in jedem Falle auf Grund seiner Befunde an Geweben allein feststellen können, ob bestimmte Zellarten eine Funktion in bestimmter Richtung ausgeführt haben oder nicht.

Wie kommt nun die Brunst mit ihren fast plötzlichen Umgestaltungen des Organismus zustande? Dieser wird für einige Zeit im wesentlichen in den Dienst der Erhaltung der Art gestellt. In den Hoden bemerken wir zu dieser Zeit Zeichen lebhaftester Tätigkeit. Die Samenzellen werden aus ihrer Ruhe aufgescheucht. Es setzen lebhafte Teilungs- und Umwandlungsvorgänge ein. Eine Zellform folgt der anderen ganz gesetzmäßig. Wir sehen Samenzellen neben den Zwischenstufen bis hinauf zum fertigen Spermatozoon. Wodurch kommt die Brunst in regelmäßigen Zeitabschnitten zum Ausbruch? Wodurch werden die ruhenden Samenzellen zur Tätigkeit gebracht? Diese Fragen sind noch unbeantwortet. Steckt im Organismus ein bestimmter Rhythmus — ein periodisch wechselnder Zyklus? Mit einer solchen Annahme ist wenig gewonnen. Sie besagt uns nichts über die Natur der Vorgänge, die abwechselnd Zeiten der Ruhe solchen größter Tätigkeit sich folgen lassen. Es ist naheliegend an die Bildung eines besonderen Stoffes — Brunststoffes — zu denken, der im geeigneten Moment zur Abgabe gelangt und die Samenzellen zur Tätigkeit anregt. Eine solche Vorstellung verschiebt das ganze Problem nur etwas. Das Unbekannte bleibt. Wer bildet solche Inkrete, und weshalb werden sie nur nach langen Zwischenräumen abgegeben?

Vor allem interessiert uns, wodurch die bekannten Vorgänge im gesamten Organismus zur Zeit der Brunst bedingt sind. Es sei an die lebhaften Stoffwechselvorgänge, an das Auftreten prachtvoller Färbungen der Haut, des Gefieders usw. erinnert, ferner an die Veränderungen am Genitalapparat usw. Werden sie vom interstitiellen Gewebe beeinflußt, oder sind es die generativen Gewebe, denen diese Wirkungen eigen sind? Oder kommen gar ganz andere Organe, wie z. B. die Samenblasen, in Frage? Oder kommt es zur Resorption von Stoffen, die während der Samenbildung entstehen? Wir sind außerstande diese Fragen eindeutig zu beantworten.

Überblicken wir das ganze Forschungsgebiet, das zum Ziel hat, festzustellen, ob bestimmte Zellarten des Hodens, und welchen davon die Funktion der Entwicklung und Erhaltung der spezifischen Geschlechtsmerkmale nebst der Beeinflussung des Geschlechtstriebes mit Einschluß aller Erscheinungen der Brunst zukommt, so müssen wir gestehen, daß es nicht erreicht ist. Soll ein Problem Förderung erfahren, dann ist es zweckmäßig Arbeitshypothesen aufzustellen, und zu versuchen, die eine oder die andere überflüssig zu machen. So stehen denn auch hier zwei Anschauungen sich gegenüber: hie interstitielle Drüse, hie generatives Gewebe als Inkretionsorgan, so lautet der Kampfruf [1]). Es sollte in der wissenschaftlichen

[1]) Vgl. hierzu u. a. *A. Lipschütz* u. *K. Wagner: Pflügers* Arch. **197**. 348 (1922). — *A. Lipschütz:* A. f. Entwicklungsmech. **44**. 396 (1918). — *H. Stieve:* Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgeschichte. **23**. 1 (1921). — *B. Romeis:* Klin. Wschr. **1**. 960, 1005, 1064 (1922). — *A. Lipschütz:* Endocrinol. **7**. 1 (1922). — *E. Steinach:* A. f.

Forschung eigentlich Kämpfe nicht geben, weil ja nur Tatsachen von dauerndem Wert sind und in jedem Falle abgewartet werden muß, bis ein Beweis eindeutig gestaltet ist. Je mehr jedoch eine Ansicht bekämpft wird, um so größer ist das Bestreben, die Beweise zu verschärfen. Nicht fördernd wirkt in solchen Stadien einer Forschung der Versuch eines Kompromisses, obwohl er vielleicht das Richtige trifft. Gar zu leicht wird auf diesem bequemen Ruhebett verabsäumt, mit der Tücke des Objektes zu ringen. So hat man angenommen, daß zwar die Zwischenzellen Stoffe hervorbringen, die auf die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale Einfluß haben, jedoch sollen diese sie nicht dem Kreislauf übergeben, sondern vielmehr zur Vollendung den Samenzellen anvertrauen! Mit solchen zur Zeit ganz unbeweisbaren Vorstellungen ist der Forschung wenig gedient.

Eine Entscheidung der Frage nach der Herkunft der Hodeninkrete läßt sich vor allem durch Untersuchungen über deren Natur erhoffen. Würde es gelingen, aus dem Hoden Stoffe mit spezifischen Wirkungen herzustellen, dann könnte man feststellen, ob an interstitiellem Gewebe besonders reiche Hodenteile viel oder wenig von diesen liefern. Dieser Weg ist bereits beschritten worden. Bevor wir ihm folgen, müssen wir prüfen, ob aus Hodensubstanz gewonnene Stoffe bekannt sind, die Wirkungen entfalten, die wir als ihre Funktionen aufzufassen gewohnt sind. Wir haben bereits S. 311 erwähnt, daß bei kastrierten Fröschen der Umklammerungsreflex wieder auftrat, als diesen Hodensubstanz von normalen Männchen in den Rückenlymphsack injiziert wurde. Interessanterweise trat nach Einspritzung von Auszügen aus Eierstöcken das gleiche Phänomen ein. Ohne Zweifel sind die einige Zeit umfassenden und dann abklingenden Erfolge von Transplantationen von Hodengewebe bei Kastraten im Sinne einer fortlaufenden Resorption von Hodensubstanz zu deuten. Ist sie beendet, dann zeigen sich die Folgeerscheinungen der Kastration. Bei kastrierten Hähnen wurde, wie S. 311 berichtet wurde, das Wachsen des Kammes und der Bartlappen bemerkt, als Hodensubstanz verfüttert wurde. Das gleiche Ergebnis wurde nach Einspritzung von Auszügen aus Hoden erhoben. Es liegen ferner Beobachtungen vor, wonach es gelang, bei Kastraten die ihnen eigentümliche Ausbildung des Skelettes zu verhindern [1]). Endlich wird berichtet, daß Hodensubstanzen den Stoffwechsel [2]) anregen. Besonders wichtig ist die Beobachtung, daß Hodenauszüge die Muskelleistung zu steigern vermögen [3, 4]).

Um zu entscheiden, ob die wirksamen Stoffe dem generativen oder dem Zwischengewebe entstammen, wurden Auszüge aus Hoden hergestellt, die nicht zum Deszensus gelangt waren [5]). Sie wurden kastrierten Meer-

Entwicklungsmech. **42**. 307 (1916); Physiol. Zbl. **32**. 109 (1919). — *H. v. Keussler:* Beitr. zur pathol. Anat. u. allg. Path. **67**. 416 (1920). — *Tiedje:* Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **31**. Ergänzungsbd. 200 (1921). — *A. Pézard:* C. r. de la soc. de biol. **88**. 333 (1923). — *Ch. Champy:* C. r. de l'acad. des sc. **172**. 482 (1921); C. r. de la soc. de biol. **89**. 223 (1923). — *Karoline Stigler: Pflügers* Archiv. **206**. 506 (1924). — [1]) *A. Loewy:* Ergebnisse d. Physiol. **2**. 130 (1903). — [2]) Vgl. u. a. *Sh. Tsubura:* Biochem. Z. **143**. 248, 291 (1923). — [3]) *O. Zoth: Pflügers* Arch. **62**. 335 (1896); **69**. 386 (1898). — *Fritz Pregl: Pflügers* Arch. **62**. 379 (1896). — *A. Loewy:* Berliner klin. Wschr. 883 (1910). — [4]) Vgl. über die Einwirkung von Hodenauszügen auf die Atmung *Dixon*: J. of physiol. **26**. 244 (1900/01). — Ferner über geschlechtsspezifische Wirkungen auf den Gaswechsel. *A. Weil: Pflügers* Arch. **185**. 33 (1920). — [5]) *P. Bouin* u. *P. Ancel:* C. r. de la soc. de biol. **61** (1906). — *A. Pézard:* C. r. de l'acad. des sc. **154** (1912). — Vgl. auch *V. Barnabó:* Policlin. **20**. 165 (1913).

schweinchen injiziert. Es trat deutliche Vergrößerung des Penis und der Samenblasen ein. Auch war die Länge der Röhrenknochen geringer als bei nicht behandelten Kastraten. Ein gleicher Versuch wurde an einem jungen, kastrierten Hahn durchgeführt. Das Tier begann nach einiger Zeit zu krähen. Es wurde kampflustig und zeigte Entwicklung von Kamm und Bartlappen. Leider ist nicht ausreichend bewiesen, daß generatives Material vollkommen fehlte und für die Lieferung von wirksamen Stoffen nicht in Frage kam. Immerhin sind Untersuchungen dieser Art von größtem Werte. Sie können bei systematischer Durchführung unsere Kenntnisse in der einen oder anderen Richtung erweitern. Es wird alles davon abhängen, ob es gelingen wird, einen entscheidenden Unterschied in der Wirkung von Auszügen aus an generativen Elementen besonders reichen Geweben und solchen, in denen die Zwischenzellen bei weitem die Oberhand haben, festzustellen.

Es steht unzweifelhaft fest, daß mit Hodengewebe selbst und mit Auszügen aus solchem Wirkungen zu erzielen sind, die von dem in situ befindlichen bzw. verpflanzten und angeheilten Hoden hervorgebracht werden. Leider sind die Hodenextrakte nach meinen eigenen Erfahrungen wenig haltbar. Es braucht das durchaus nicht dafür zu sprechen, daß die wirksamen Stoffe leicht veränderlich sind. Es ist eben so gut möglich, daß Begleitstoffe Veränderungen erfahren, die sekundär jene in Mitleidenschaft ziehen. Kurz streifen wollen wir das Spermin[1]), das seinerzeit von *Schreiner* aus Hodensubstanz dargestellt worden ist, und das in der Folgezeit in der Therapie von Störungen der Geschlechtsfunktionen eine große Rolle gespielt hat. Jetzt steht fest, daß das, was für eine besonders wirksame Substanz gehalten wurde, Pentamethylendiamin (Kadaverin)[2]) ist[3]), das unzweifelhaft sekundär aus der Aminosäure Lysin hervorgeht und keine den Hodeninkreten entsprechende Wirkung zeigt[4]). In dem in den Handel gebrachten Spermin Poehl fehlt diese Verbindung![5]) Daß trotz Abwesenheit jeder Substanz von besonderer Wirkung erstaunliche Einflüsse auf das Geschlechtsleben zur Beobachtung gekommen sind, beweist, wie vorsichtig alle Feststellungen auf diesem Gebiete, die an Menschen gemacht worden sind, zu beurteilen sind. Suggestive Einflüsse spielen auf diesem, mit dem Zentralnervensystem eng verketteten Gebiete eine gewaltige Rolle. Es können nur Befunde verwertet werden, bei denen objektiv wahrnehmbare Veränderungen einen charakteristischen Einfluß in eindeutiger Weise zeigen. Ja, auch dann ist größte Skepsis geboten! So lange man zu den Versuchen ein Gemisch von vielen Stoffen zu verwenden gezwungen ist, besteht immer die Möglichkeit, daß gar keine spezifischen Wirkungen vorliegen. Unter allen Umständen sollten alle derartigen Versuche von solchen begleitet sein, bei denen Auszüge aus anderen Organen zur Verwendung kommen. Erst dann, wenn es gelungen sein wird, eine bestimmte Verbindung mit charakteristischen Wirkungen aus Hodensubstanz zu isolieren, wird sich das Dunkel, das noch über so vielen Vorgängen der Inkretionstätigkeit der Hoden liegt, erhellen.

---

[1]) *Schreiner: Liebigs* Annalen d. Chemie. **194**. 68 (1878). — [2]) Vgl. hierzu Bd. I, Vorlesung XVII. — [3]) *F. Wrede* u. *E. Banik:* Z. f. physiol. Chemie. **131**. 29 (1924). — [4]) Vgl. *A. Reprew: Pflügers* Arch. **156**. 331 (1914). — *A. Loewy*: Ebenda. **159**. 1 (1914). — [5]) *F. Wrede* u. *E. Banik:* Z. f. physiol. Chemie. **131**. 38 (1924).

Vorlesung 18.

Inkretorische und sekretorische Funktionen der Drüsen des weiblichen Geschlechtsapparates.

Bereitet es schon große Schwierigkeiten, die, wie wir gesehen haben, noch keineswegs überwunden sind, die Funktionen der im Hoden vertretenen Zellarten gegen einander abzugrenzen und festzustellen, ob einem bestimmten Gewebe allein die Bedeutung eines Inkretionsorganes zukommt, so liegen die Verhältnisse beim Ovarium noch außerordentlich viel komplizierter. Ebenso wie beim Hoden die Leistungen des generativen Gewebes, soweit die Sekretion in Frage kommt, in den wesentlichsten Zügen ganz klar liegen, sind wir über die Überführung der Eizelle vom ersten Zustand bis zum reifen gut unterrichtet. Wir haben diesen Teil der Leistungen der Eierstöcke S. 335 an Hand der Befunde der morphologischen Forschung in den Hauptzügen dargelegt. Es tauchen nun die gleichen Probleme, wie beim Hoden auf, nur daß sie sich beim Ovarium mehren. Zunächst interessiert uns, welche Zellen für die Entwicklung und die Erhaltung der spezifischen Geschlechtsmerkmale maßgebend sind. Auf der einen Seite steht die Annahme, daß die generativen Elemente es sind, während auf der anderen Seite auch hier an die interstitiellen Zellen gedacht worden ist.

Es ist auch beim Eierstock versucht worden, das generative Gewebe auszuschalten. Es gelingt dies auf verschiedene Arten. So erweisen sich insbesondere die Ei- und Follikelzellen gegen Röntgenstrahlen empfindlicher als die Zwischenzellen[1]), doch werden diese auch geschädigt[2]). Ferner hat es sich herausgestellt, daß das generative Element sowohl in den Hoden als in den Eierstöcken auch gegen eine ganze Reihe anderer Einwirkungen außerordentlich empfindlich ist. So ist wiederholt beobachtet worden, daß jede Erkrankung des gesamten Organismus und insbesondere Infektionskrankheiten[3]) zu Degenerationen in den Hodenkanälchen und in den Follikeln führen. Ferner bewirkt z. B. Alkohol ganz ausgedehnte Zerstörungen in der gleichen Richtung[4]). Interessant ist ferner, daß Mäuse dadurch in Kastraten verwandelt werden können, daß man sie beständig bei 32—34° hält[5]). Endlich

---

[1]) *P. Bouin, P. Ancel* u. *Villemin:* C. r. de la soc. de biol. **58**. 417 (1906); **59**. 377 (1907). — [2]) *O. Specht:* Arch. f. Gynäkol. **78**. 458 (1906). — *Bergonié* u. *Tribondeau:* C. r. de la soc. de biol. **62**. 105, 274 (1907). — *A. Biedl:* Innere Sekretion. l. c. Bd. II, 326 (1916). — *B. Aschner:* Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. l. c. (S. 308). — *J. Wallart* u. *Hüssy:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **72** (1912). — *K. Reifferscheid:* Strahlentherapie. **5** (1915). — [3]) Vgl. u. a. *Rudolf Jaffé:* Frankfurter Z. f. Pathol. **26**. 250 (1921). — *J. Berberich* u. *R. Jaffé:* Ebenda. **27** (1922). — [4]) *H. Stieve:* Naturwissenschaftl. Korrespondenz. **1**. 1 (1923). — [5]) *H. Stieve:* Z. f. mikrosk.-anat. Forschung. **1**. 191 (1924).

bewirken Störungen in der Ernährung Veränderungen im generativen Gewebe. So konnte gezeigt werden, daß dieses bei Mastgänsen in weitgehendem Maße zurückgebildet[1]) wird. Großen Einfluß hat ferner die ganze Umgebung, und vor allem wirkt sich eine ungewohnte Veränderung, wie z. B. Überführung eines frei lebenden Tieres in Gefangenschaft u. dergl., in erster Linie in den Keimdrüsen aus. Sind die eingetretenen Schädigungen nicht zu weitgehend, dann setzen Regenerationsvorgänge ein. Sie können im Hoden zur Wiederherstellung der Hodenkanälchen führen, brauchen jedoch nicht so weit zu gehen, daß die Spermiogenese wieder in Gang kommt. Es ist dringend zu wünschen, daß in jedem Falle durch Ausdehnung der Versuche auf eine lange Zeit, der Grad der Regeneration festgestellt wird.

Kehren wir nun zu den Funktionen der interstitiellen Zellen des Ovariums zurück[2]). Zunächst muß hervorgehoben werden, daß angenommen wird, daß zu ihnen auch Zellen gehören, die bei der Follikelatresie aus den Bindegewebselementen der Theca interna entstehen. Während die *Leydig*schen Zellen im Laufe der Zeit bei immer mehr Wirbeltieren angetroffen worden sind, und bereits von einem ganz allgemeinen Vorkommen gesprochen wird, liegen augenblicklich die Verhältnisse beim Eierstock noch anders[3]). Es gibt Tierarten, wie z. B. die Nager, bei denen das interstitielle Gewebe gut entwickelt ist, während es bei anderen ganz fehlen soll. Da beim Hoden auch bis in die neueste Zeit hinein betont worden war, daß die Zwischenzellen vielfach vermißt würden, und schließlich nun doch mehr und mehr Stimmen sich im Sinne einer allgemeinen Verbreitung äußern, besteht durchaus die Möglichkeit, daß mit einer Verbesserung der Technik und einer Ausdehnung der Untersuchungen auf eine größere Anzahl von Tierarten in den verschiedensten Lebensaltern die Zwischenzellen auch im Ovarium als integrierender Bestandteil erkannt werden. Auf Grund der bis jetzt vorliegenden Befunde ist es unmöglich, ihnen eine bestimmte Funktion zuzuerkennen. Von manchen Forschern werden sie als Zellen betrachtet, die die Aufgabe haben, Nährsubstanzen für die rasch wachsenden Follikelzellen zu bilden, auf der anderen wird ihnen eine schützende Aufgabe zugeteilt, und zwar sollen sie schädliche Stoffwechselprodukte beseitigen. Man könnte auch daran denken, daß sie bei der Fortschaffung des Materiales beteiligt sind, das ständig beim Untergang von Zellen sich bildet. Fortwährend zerfallen Follikel, die nicht zur Reife gelangen. Wird ein solcher reif, und kommt es zum Follikelsprung, dann tritt wiederum ein umfassender Abbau von Zellen ein. Es ist wohl möglich, daß das kostbare Material von bestimmten Zellen übernommen, umgeformt und wieder neuen Follikel- und damit auch Eizellen zur Verfügung gestellt wird.

Man könnte an folgendes denken. Wir beobachten im Eierstock in ganz bestimmten Perioden sich abspielende Vorgänge. Bei den Tieren, die eine Brunst besitzen, bemerken wir, daß zu bestimmten Zeiten innerhalb

[1]) *H. Stieve:* Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmechanik. **99**. 390 (1923). — [2]) *P. Bouin:* Rev. méd. de l'Est 1902. — *Limon:* Arch. d'anat. microsc. V (1902); J. de physiol. et de path. gén. **6**. 864 (1904). — [3]) *L. Fraenkel:* Arch. f. Gynäk. **75**. 433 (1905). — *L. Seitz:* Arch. f. Gynäk. **77**. 203 (1905). — *A. Schaeffer:* Arch. f. Gynäk. **94**. 491 (1911). — *J. Wallart:* Arch. f. Gynäk. **81**. 271 (1907); Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **63**. 520 (1908). — *B. Aschner:* Arch. f. Gynäk. **102** (1914). Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1918 (hier findet sich viel Literatur). — *O. O. Fellner:* Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **54**. 88 (1921).

weniger Tage Follikel mit ihrem ganzen Zellapparat zu wachsen beginnen. Innerhalb weniger Tage hat sich der wachsende Follikel um ein Vielfaches seiner Ausgangsgröße vermehrt. Dasselbe beobachten wir bei Organismen mit kurzen Perioden — beim Menschen durch das Auftreten der Menstruation gekennzeichnet. Bei der Kuh erfolgt in der Regel alle 21 Tage ein Zustand, der die Bezeichnung „rindern" erhalten hat. Auch hier kommt ein Zyklus zum Vorschein, der im Eierstock mit periodischen Wachstumsvorgängen an Follikeln korrespondiert. Wie kommt nun dieser zyklische Vorgang zustande? Weshalb unterbleibt der Wachstumsreiz zeitweilig, und weshalb ist er plötzlich vorhanden? Weshalb sind es immer einzelne Follikel, die zur Reife gelangen? Mit der Feststellung, daß ein vererbter Vorgang vorliege, können wir uns nicht zufrieden geben. Es genügt uns auch nicht, den ganzen Prozeß als eine Selbststeuerung zu betrachten. Wir möchten ihre Ursache kennen lernen. Sollte nun nicht innerhalb des Ovariums das Zugrundegehen von Zellmaterial schon in sich den Anstoß zur nächsten Wachstumsförderung abgeben? Wir werden später erfahren, daß der Herzmuskel Perioden der Erregbarkeit und der Unerregbarkeit aufweist. Nach stattgehabter Kontraktion antwortet er auf einen Reiz zunächst nicht. Wir sagen, der Herzmuskel verhält sich refraktär. Nach einiger Zeit ist die Erregbarkeit wieder hergestellt. Gewiß sind es Stoffwechselvorgänge, die Perioden der Ruhe von solchen der Tätigkeit trennen. Nach stattgehabter Kontraktion sind die Zellen in einem anderen Zustand als zuvor. Es setzen sofort Vorgänge ein, die die Muskelzelle wieder instand setzen, erneut ihre aktive Tätigkeit zu erfüllen. Mit der Bildung bestimmter Stoffe und vielleicht auch nur der Herstellung eines bestimmten Zustandes in der Zelle — Ionenverteilung, bestimmter kolloider Zustand usw. — ist der Moment zu erneuter Ansprechbarkeit des Zellprotoplasmas auf Reize gegeben. Könnten die Verhältnisse im Ovarium (und auch im Hoden) nicht ähnlich liegen? Bestimmte Zellen sorgen für die Aufrechterhaltung bestimmter Perioden der Ruhe und der Tätigkeit, und zwar durch Verarbeitung von Material, aus dem bestimmte Stoffe gebildet und abgegeben werden, die den Wachstumsreiz bedingen. Wir hätten in diesem Fall eine Inkretwirkung innerhalb des Organes selbst. Vielleicht sind es die interstitiellen Zellen, denen diese Aufgabe zufällt.

Von einem Gewebe, das die somatischen Zellen in geschlechtsspezifischem Sinne beeinflußt, muß man a priori voraussetzen, daß es zum vornherein angelegt ist und zu jener Zeit, zu der es zu Höchstleistungen kommt — Pubertät, Brunst — ganz besonders stark sich geltend macht. In der Tat finden wir vereinzelt Angaben, wonach das interstitielle Gewebe zu den genannten Zeiten besonders stark hervortritt. Daneben finden sich jedoch auch wieder viele Angaben, wonach das bestimmt nicht der Fall ist. Nicht in Frage kommen kann für die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale das Corpus luteum, dem, wie wir gleich erfahren werden, auch die Funktion eines Inkretionsorganes zuerkannt wird, denn dieses entsteht ja erst zur Zeit der Geschlechtsreife. Es bleibt somit nur noch das Follikelgewebe. Sind die Follikel es, denen die Aufgabe zufällt, Inkretstoffe zu bilden und auszusenden, die geschlechtsspezifisch wirken? Ein eindeutiger Beweis in dieser Richtung liegt nicht vor, weil es noch nie einwandfrei gelungen ist, das Follikelgewebe für sich allein zur Wirkung zu bringen.

Man könnte nun auf folgende Idee kommen. Wie wir S. 336 gesehen haben, wird das Ovarium mit einer ganz außerordentlich großen Anzahl von Eiern ausgestattet. Nur ein ganz kleiner Teil davon erreicht ihr Ziel, nämlich reif zu werden. Beständig bemerkt man, wie Follikel zur Auflösung kommen. Sollten nicht dabei wirksame Stoffe frei werden, die zur Resorption gelangt, die somatischen Zellen in bestimmter Richtung beeinflussen? Sollte der Organismus nicht Nutzen von den einmal angelegten, spezifisch gebauten Zellen haben? Handelt es sich wirklich nur um eine vererbte Überproduktion von Zellen, die für eine Vernichtung vorausbestimmt sind? Mir scheint, daß die Forschung ihr Augenmerk auf diese ganz eigenartigen Verhältnisse richten sollte. Oder sind die im Vorrat bereit gestellten Zellen Vorratskammern für die rasch wachsenden Zellen reifender Follikel? Vielleicht würde eine ganz systematische Verfolgung des Verhaltens von Transplantaten uns weiter führen. Vor allen Dingen müßten Fälle verfolgt werden, bei denen der Erfolg nur einige Zeit andauert und gezeigt werden kann, daß die Resorption des eingepflanzten Gewebes seinen Einfluß beendet. Was fällt nun zuerst der Auflösung anheim, sind es die generativen Elemente oder Zwischenzellen? Gibt es einen Zustand, in dem die eine Art von Zellen verschwunden ist, und dauert dann der Erfolg noch an? Genau die gleiche Fragestellung gilt auch für das Hodengewebe. Es ist kaum anzunehmen, daß generatives und Zwischenzellgewebe in Transplantaten gleichmäßig zum Abbau kommen. Es liegen in dieser Richtung bereits Versuche vor, die aussagen, daß beim Ovarium in erster Linie die Follikel atrophieren[1]), doch ist es wünschenswert, daß diese wichtigen Untersuchungen wiederholt werden.

Wir können somit auch beim Ovarium die Frage nach der Natur der inkretorischen Elemente, soweit es sich um eine Beeinflussung der Geschlechtsmerkmale handelt, nicht genau beantworten. Vielleicht ist jedoch gerade hier der ganze Streit der Meinungen ein müßiger, denn wenn, wie es wohl sicher feststeht, Anteile der Zwischenzellen dem Keimepithel entstammen, dann handelt es sich vielleicht um Funktionen, die allen Zellen dieser Herkunft gemeinsam sind.

Weitere Aufgaben für die Forschung stellt der Umstand, daß im weiblichen Organismus eine ganze Reihe von Geweben in innigstem Zusammenhang mit der Ovulation stehen. Beim Menschen finden in regelmäßigen (im allgemeinen 28tägigen) Abständen von dem Eintritt der Pubertät an tiefgehende Veränderungen statt. Am meisten fällt der monatliche Blutabgang aus den Genitalien auf. Dieser Menstruation[2]) genannte Vorgang kennzeichnet den Beginn der Geschlechtsreife, sein Auf-

---

[1]) *F. H. A. Marshall* u. *W. A. Jolly:* Transact. of the royal soc. Edinburgh. **45**. 589 (1907); Quart. J. of physiol. **1**. 115 (1908). — *L Mac Ilroy:* J. of obstetr. and gynec. **22**. Nr. 1 (1912); (1913). — *Ludwig Haberlandt:* Fortschritte der Naturwissenschaften. **12**. 1 (1924). — [2]) Es liegen Beobachtungen vor, wonach Frauen während der Menstruation Stoffe durch die Haut ausscheiden, die toxisch wirken. Blumen, die berührt werden, sollen rasch welken usw. Es ist vermutet worden, daß als Menstruationsgift, Cholin anzusprechen sei. Wahrscheinlich handelt es sich nur um eine vermehrte Ausscheidung von auch sonst in den Hautsekreten anzutreffenden Verbindungen. — Vgl. hierzu *B. Schick:* Wiener klin. Wochenschr. **19**. 1 (1920). — *Hans Sänger:* Zbl. f. Gynäkol. **45**. 819 (1921). — *Ernst Sieburg* u. *W. Patzschke:* Z. f. die ges. experim. Med. **36**. 324 (1923). — *D. J. Macht* u. *D. S. Lubin:* J. of pharmac. and exp. ther. **22**. 413 (1924). — *O. Polano* u. *K. Dietl:* Münchener med. Wochenschr. **71**. 1385 (1924).

hören zeigt uns an, daß die Leistungen des Organismus für die Erhaltung der Art eingestellt worden sind. Bei den Primaten finden wir gleichfalls Menstruation. Bei manchen Tieren zeigen sich, ohne daß ein Blutabgang erfolgt, periodisch sich wiederholende Erscheinungen, die anzeigen, daß in der Geschlechtssphäre sich in regelmäßigen Abständen etwas ereignet. Dazu kommen dann die umfassenden Veränderungen, sobald es zur Befruchtung eines Eies kommt.

Wir wollen hier eine Ansicht wiedergeben, die viel Anklang gefunden hat. Es soll das Corpus luteum, das ausschließlich von Follikelepithel gebildet wird[1]), das, wie S. 336 geschildert, sich ausbildet, sobald ein reifer Follikel geplatzt ist, die Funktion eines inkretorischen Organes übernehmen[2]). Es ist ganz gut denkbar, daß bei dem ganzen Umbildungsvorgang, der dem Platzen des Follikels und dem Austreten des Eies folgt, Stoffe fertiggestellt werden, die ganz bestimmte Aufgaben erfüllen. Sie sollen es sein, die Einfluß auf den Uterus ausüben und bedingen, daß die Schleimhaut dieses Organes Vorbereitungen zur Aufnahme des Eies trifft. Schon etwa zehn Tage vor der Blutung tritt in der Uterusschleimhaut Hyperämie ein. Es kommt zu einer starken Schwellung. Die Blutgefäße sind sehr stark erweitert. Die obersten Schleimhautschichten zeigen starke Zellvermehrung. Es bildet sich die Decidua menstrualis heraus. Auch die Uterusdrüsen zeigen Wachstum und vermehrte Sekretion. Das Drüsenlumen ist erweitert. Schließlich kommt es in den subepithelialen Schleimhautschichten zu Blutungen. Es bersten Kapillarwände, auch wandern rote Blutkörperchen durch diese hindurch. Es erfolgt dann Abhebung von Teilen der Epithelschichten in Form von Fetzen. Sie werden mit Blut zusammen in das Cavum uteri entleert und von da nach außen befördert. Nach etwa vier Tagen ist der ganze Vorgang unter normalen Verhältnissen beendet. Es setzen Regenerationsprozesse ein und nach weiteren vier bis fünf Tagen ist die Epitheldecke wieder hergestellt. Bald setzt wieder die Vorbereitung zur nächsten Menstruation ein.

Dieser Zyklus vollzieht sich so lange, bis es zur Befruchtung eines Eies kommt. Interessanterweise verläuft nun der ganze Vorgang in der Uterusschleimhaut insofern ganz anders, als es nach den gleichen Umänderungen und Vorbereitungen an der Stelle, an der das Ei diese berührt, unter Weiterentwicklung der im Gang befindlichen Zellvermehrung zur Ausbildung der Eihüllen und schließlich zur Bildung eines ganz neuen Organes, nämlich der Plazenta, kommt. Es ist von größtem Interesse, daß ein nicht befruchtetes Ei den Uterus passiert, ohne seßhaft zu werden. Es wird aufgelöst und seine Trümmer werden mit Blut und Fetzen der Unterschleimhaut nach außen abgegeben. Das befruchtete Ei übt offenbar einen bestimmten Reiz auf die Uterusschleimhaut aus und bewirkt, daß die Decidua menstrualis zu einem für längere Zeit verbleibenden, kompliziert gebauten Gebilde wird.

---

[1]) *J. Sobotta:* Anat. Anzeiger. **10** (1895); Arch. f. mikrosk. Anat **47** (1896); Anat. Hefte. 8 (1897); Ergebnisse der Anat. und Entwicklungsgeschichte. **8** (1898); **11** (1901). — *F. Cohn:* Arch. f. mikrosk. Anat. **62**. 745 (1903); Arch. f. Gynäk. **87**. 967 (1909). — *R. Meyer:* Arch. f. Gynäk. **93**. 354 (1911). — *J. Wallart:* Arch. f. Gynäk. **103** (1915). — [2]) *G. Born:* Breslauer ärztl. Z. Nr. 3—4 (1881). — *J. Beard:* Anat. Anz. **14**. 97 (1897). — *L. Fraenkel:* Arch. f. Gynäk. **68** (1902); Z. f. Geburtshilfe u. Gynäk. **64**. 426 (1909); Arch. f. Gynäk. **91**. 705 (1910). — *A. Prénant:* Révue géner. des sciences. (1898). — *L. Seitz:* Arch. f. Gynäk. **115**. 1 (1921).

Wir haben schon S. 336 erfahren, daß das Corpus luteum dann, wenn es zu keiner Befruchtung und daran anschließenden Schwangerschaft kommt, sich bald zurückbildet. Ganz anders ist sein Verhalten, wenn die Eizelle befruchtet wird. Es bleibt nun während der ganzen Dauer des Verweilens des werdenden Wesens im Uterus erhalten[1]). Es besteht nun die Auffassung, daß das Corpus luteum die Aufgabe habe, das Einnesten, die Innidation, des befruchteten Eies zu bewerkstelligen. Es soll durch Inkretstoffe bewirken, daß die Uterusschleimhaut zu den zur Einbettung des Eies notwendigen Vorgängen veranlaßt wird.

Diese Annahme gründet sich auf die folgenden Beobachtungen. Werden z. B. weibliche Kaninchen 1—6 Tage nach erfolgter Befruchtung kastriert, so wird die Einbettung des Eies verhindert[2]). Das gleiche Ergebnis wird erzielt, wenn die gelben Körper ausgebrannt werden. Werden zu späterer Zeit der Schwangerschaft die gleichen Eingriffe vollzogen, dann kommt es in der Regel nicht zum Abort[3]). Es scheint somit, daß das Corpus luteum nur in der ersten Zeit der Gravidität die Bildung der Deciduaentwicklung und damit das Einbetten des Eies beeinflußt.

Man könnte gegen die Annahme, daß das Corpus luteum etwas mit der Einbettung des befruchteten Eies in die Uterusschleimhaut zu tun hat, einwenden, daß dieses selbst einen Reiz in dieser Richtung ausüben könnte. Es konnte jedoch gezeigt werden[4]), daß beim Kaninchen und Meerschweinchen die Bildung der Plazenta auch dann erfolgt, wenn Einschnitte in den Uterus erfolgen, oder Glasröhrchen und dgl. in ihn eingebracht werden, kurz, wenn ein mechanischer Reiz erfolgt. Voraussetzung für das Gelingen des Versuches ist das Vorhandensein des Corpus luteum.

Sehr interessant sind auch die folgenden Beobachtungen[5]). Beim brünstigen Kaninchen erfolgt der Follikelsprung erst, nachdem es belegt worden ist. Nun wurden brünstige Tiere, die noch nie besprungen worden waren, mit geschlechtsreifen Männchen zusammengebracht, bei denen einige Monate vorher auf beiden Seiten das Vas deferens durchschnitten worden war. Obwohl eine Befruchtung nicht möglich war, traten weitgehende Veränderungen im Uterus und auch in den Milchdrüsen auf. Stets wurde ein Corpus luteum aufgefunden. Auch durch Ausstechen von reifen Follikeln konnte derselbe Zustand erzeugt werden.

Dem Corpus luteum wird noch die Funktion zugeschrieben, weitere Ovulationen zu verhindern[6]). Diese Annahme steht mit der Beobachtung in Einklang, daß subkutane Verpflanzung von Ovarien trächtiger Tiere

---

[1]) Vgl. hierzu *K. M. Walthard:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **86**. 74 (1923). — [2]) *L. Fraenkel:* Verhandl. d. deutschen Gesellsch. f. Gynäk. 1901; Arch. f. Gynäk. **68**. (1902); **91**. 705 (1910). — *N. Niskoubina:* C. r. de la soc. de biol. **65**. 767 (1908). — [3]) *L. Fraenkel:* Zbl. f. Gynäk. **28** (1904). — *F. Kleinhans* u. *F. Schenk:* Z. f. Gynäk. u. Geburtsh. **102** (1908). — [4]) *Leo Loeb:* Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **18**. 563 (1907); Zbl. f. Physiol. **22**. 498 (1908); **23**. 73 (1909); **24**. 203 (1910); Med. record. **77**. 1083 (1910); *Virchows* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**. 278 (1911); Proceed. of the soc. experim. biol. **7**. 90 (1910); Science, N. S. **48**. 278 (1918). — *F. Nielsen:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 368 (1921). — [5]) *P. Bouin* u. *P. Ancel:* J. de physiol. et de pathol. générale. **12**. 1 (1910). — *N. Niskoubina:* C. r. de la soc. de biol. **65**. 767 (1908). — [6]) *Leo Loeb:* Deutsche med. Wochenschr. Nr. 1. 1911. — Vgl. auch *L. Seitz:* Arch. f. Gynäk. **77**. 203 (1905). — *R. Keller:* Beitr. zur Geburtsh. u. Gynäk. **19**. 13 (1913). — *S. Takukusu:* Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmechanik. **102**. 1 (1924).

auf nicht trächtige die Schwangerschaft verhindert. Das gleiche Resultat wurde nach parenteraler Zufuhr von Corpus luteum-Stoffen erhalten[1]). Schließlich sei noch angeführt, daß die Entwicklung des Uterus während der Schwangerschaft und vor allem diejenige der Milchdrüse in Zusammenhang mit der Abgabe von Inkretstoffen von seiten des Corpus luteum gebracht wird[2]).

Überblicken wir die Ergebnisse der Erforschung der Funktionen des Corpus luteum, dann ergibt sich folgendes. Unter seinem Einfluß ereignen sich in der Uterusschleimhaut Veränderungen. Ist ein befruchtetes Ei vorhanden, dann erfolgt unter seiner Mitwirkung die Einbettung. Mit der Dauer des Bestehens des Corpus luteum graviditatis sind Ovulationen ausgeschlossen. Ferner wird angenommen, daß von ihm aus weitere Veränderungen, die während der Schwangerschaft eintreten, wie das gesteigerte Wachstum des Uterus, die Entwicklung der Milchdrüse, in die Wege geleitet werden.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß scharfsinnig ersonnene Versuchsanordnungen, manche der erwähnten Zusammenhänge im höchsten Maße wahrscheinlich machen. Ein endgültiges Resultat liegt jedoch noch nicht vor. Weitere Forschungen sind notwendig. Vor allem ist noch der Zusammenhang des Corpus luteum mit der Menstruation heiß umstritten. Während manche Feststellungen vorliegen, die in guter Übereinstimmung mit der Annahme stehen, daß ein solcher vorhanden ist, liegen auch Mitteilungen vor, die das Gegenteil aussagen[3]). Es wird angegeben[4]), daß am 14. Tage nach Ablauf der Menstruation die Ovulation eintrete. In diesem Augenblick beginnt die Ausbildung des Corpus luteum. Es dürfte in etwa vier Tagen fertig gestellt und vielleicht schon etwas früher funktionstüchtig sein. Es blieben dann noch 10 Tage bis zur nächsten Menstruation. So lange dauern auch die Vorbereitungen zur Ausbildung der Decidua.

Sicher steht fest, daß das Corpus luteum in keinem Zusammenhang mit der Brunst steht. Bei manchen Tieren kommt es regelmäßig erst im Anschluß an den Geschlechtsakt zum Springen von Follikeln. Wir haben S. 349 bereits einen solchen Fall besprochen.

Schließlich ist beim Ovarium der Versuch unternommen worden, wirksame Stoffe aus ihm zu gewinnen. Während beim Hoden die Isolierung eines bestimmten Gewebes vorläufig nicht einwandfrei möglich ist, so bietet der Eierstock den Vorteil, daß wenigstens das Corpus luteum für sich abgetrennt und zu Versuchen verwendet werden kann. Ferner läßt sich Follikelinhalt für sich gewinnen. Bei Verabreichung von Geweben der Ovarien ist eine Steigerung des Stoffwechsels bei Kastraten

---

[1]) *L. Haberlandt: Pflügers* Archiv. **194**. 235 (1922); **202**. 1 (1923); Fortschritte der Naturwissenschaften. **12**. 1 (1924). — In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch nach parenteraler Zufuhr von Sperma Sterilität erzeugt werden konnte. Vgl. *R. Dittler:* Z. f. Biol. **72**. 273 (1920). — *J. L. Mc. Cartney:* Americ. J. of physiol. **63**. 207 (1923). — [2]) Vgl. u. a. *Leo Loeb:* Transactions of the Americ. gynecol. soc. 1917. — [3]) Vgl. z. B. *R. Schröder:* Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **38**. 1 (1913). — *F. Tschirdewahn:* Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. **83**. 80 (1920). — *O. Großer:* Mediz. Klinik. **20**. 1456 (1924). — [4]) *L. Fraenkel:* Zbl. f. Gynäk. Nr. 46 (1911). — *J. W. Miller:* Arch. f. Gynäk. **101**. 568 (1914).

beobachtet worden[1]). Es liegen in der Literatur eine ganze Reihe von Beobachtungen über die Wirkung von Auszügen aus dem gesamten Eierstock auf den Blutdruck usw. vor[2]), doch fehlt ganz allgemein der Beweis einer spezifischen Wirkung. Dagegen ist es gelungen, den Nachweis zu führen, daß sich aus den gelben Körpern Substanzen isolieren lassen, die Eigenschaften der Lipoide (Fette, Cholesterin und seine Ester, Phosphatide und verwandte Verbindungen) zeigen, und die auf den gesamten Geschlechtsapparat entwicklungsfördernd wirken[3]). Vulva, Vagina, Uterus, Tuben und Ovarien und ferner die Milchdrüsen zeigen nach einigen Injektionen ganz geringer Mengen eines aus Corpora lutea gewonnenen Öls alle Zeichen eines mächtigen Wachstums. Jugendliche Tiere gelangen innerhalb weniger Tage zur Geschlechtsreife. Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß die der Kastration folgende Atrophie des Uterus sich mittels der Corpus luteum-Stoffe nicht nur beheben läßt, sondern es kann jener Zustand der ganzen Uterusschleimhaut und des ganzen Organes hervorgerufen werden, der bei der Brunst anzutreffen ist. Es ist nun von ganz besonders großem Interesse, daß die parenterale Zufuhr der erwähnten Substanz bei männlichen Tieren zu einer Entwicklung der Milchdrüse und des Uterus masculinus führt. Der Ausfall dieses Versuches spricht ganz entschieden dafür (vgl. S. 320), daß beim männlichen Individuum die Milchdrüsen in ihrer Entwicklung nicht durch Hodenstoffe gehemmt sind, vielmehr fehlt das sie fördernde Agens.

Wurden die gleichen Untersuchungen mit Auszügen aus Ovarien durchgeführt, denen die Corpora lutea fehlten, so blieb jeder Erfolg in der erwähnten Richtung aus. Es ist weiterhin gelungen, aus Stoffen, die Corpora lutea entstammten, Produkte abzutrennen, die die Blutgerinnung beschleunigen (Luteolipoid genannt) und andere, die wachstumsfördernd auf den Uterus einwirken[4]).

Es ist somit geglückt, durch ein, in seiner Zusammensetzung allerdings noch nicht erkanntes Produkt Wirkungen zu erzielen, die wir dem Eierstock zuschreiben. Es ist verlockend, von einer Isolierung wirksamer Inkrete zu sprechen, und zwar jener, die die geschlechtsspezifischen Merkmale hervorrufen und ferner an der zyklischen Umgestaltung des Geschlechtsapparates (Brunst, Menstruation) und darüber hinaus an den mit der Schwangerschaft verknüpften Veränderungen des Uterus und der Milchdrüsen bzw. des gesamten Geschlechtsapparates beteiligt sind. Zunächst müssen wir hervorheben, daß auch aus der Plazenta[5]) ähnliche, ja viel-

[1]) Vgl. *A. Loewy* u. *Richter:* A. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. (1899). — Vgl. ferner *E. A. Schäfer:* Quart. J. of physiol. **5**. 203 (1912). — [2]) Vgl. z. B. *Otto Rosenheim:* J. of physiol. **38**. 337 (1900). — *Chr. Champy* u. *E. Gley:* C. r. de la soc. de biol. **71**. 159 (1911). — [3]) *E. Hermann:* Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **41**. 1 (1915). — *E. Hermann* u. *M. Stein:* Zbl. f. Gynäkol. **44**. 1449 (1920); Münch. med. Wochenschr. Nr. 26, 646 (1919). — *O. O. Fellner:* Arch. f. Gynäkol. **100**. 641 (1913); Zbl. f. Gynäkol. 1133 (1920); *Pflügers* Arch. **189**. 199 (1921). — *S. Fränkel:* Biochem. Z. **141**. 379 (1923). — *H. Iscovesco:* Rev. de gynéc. et de chir.-abd. **22**. 161 (1914). — *R. Plaut:* Z. f. physiol. Chemie. **111**. 36 (1920); Z. f. Biol. **79**. 263 (1923). — Vgl. auch *Lambert:* C. r. de la soc. de biol. **62**. 18 (1907). — *E. Allen, E. A. Doisy, B. F. Francis, H. V. Gibson, L. L. Robertson, E. E. Colgate, W. B. Koumtz* u. *E. G. Johnston:* Americ. J. of physiol. **68**. 138 (1924). — [4]) *L. Seitz, H. Wintz* u. *L. Fingerhut:* Münch. med. Wschr. Nr. 30/31 (1914). — *H. Wintz:* Archiv f. Gynäkol. **113**. 457 (1920). — [5]) Vgl. u. a. *Ernst Puppel:* Deutsche med. Wschr. Nr. 43 (1921); Archiv f. Gynäk. **116**. 571 (1923). — *A. Seitz:* Klin. Wschr. **2**. 493 (1923). — *H. Watanabe* [J. of biochem. **2**. 369 (1923)] macht auf den hohen Gehalt der Plazenta an Lipoiden aufmerksam.

leicht identische Stoffe mit gleichen Wirkungen gewonnen werden konnten, ja auch fötalen Geweben sind solche Produkte entzogen worden[1]), so daß vielfach angenommen wird, daß das Wachstum des Uterus und die Vorbereitung der Milchdrüse zur Erfüllung ihrer besonderen Aufgaben bei der Ernährung des Neugeborenen von Inkretstoffen beherrscht werden, die von verschiedenen Zellen ausgesandt werden[2]). Die Verhältnisse könnten jedoch auch so liegen, daß von einer Stelle aus, z. B. vom Corpus luteum aus, die verschiedensten in Frage kommenden Gewebe mit Stoffen versorgt werden, die das Wachstum und die Entwicklung anregen. Selbstverständlich treffen wir dann diese Stoffe in jenen Geweben, die diese aufnehmen, an und können sie auch aus ihnen gewinnen.

Wir treffen in der Milchdrüse ganz gewaltige Wachstumsvorgänge an. Zellen, die bis dahin geruht haben, vermehren sich. Es sprossen Milchgänge. Nach einiger Zeit beginnen die Milchdrüsenzellen mit der Bereitung der Milch. Es vollziehen sich dabei ganz umfassende Umwandlungen, enthält doch diese Verbindungen, wie z. B. Milchzucker, Kaseinogen usw., die im Blutplasma nicht vorgebildet sind. Dazu kommt, daß auch in quantitativer Hinsicht eine außerordentlich feine Anpassung des Gehaltes der Milch an einzelnen Nahrungsstoffen und insbesondere auch an Mineralstoffen an den zu ernährenden Organismus erfolgt[3]). Während der Gehalt der Milch an den bekannten organischen und anorganischen Stoffen bei normaler Funktion der Milchdrüse von der Zusammensetzung der Nahrung weitgehend unabhängig ist und auch bei Nahrungsmangel und Hunger beibehalten wird[4]), zeigt sich eine unbedingte Abhängigkeit in der Art der Nahrung bei den Vitaminen. Insbesondere das leicht zerstörbare antiskorbutische Vitamin kann in der Milch sehr stark zurücktreten, wenn z. B. Kühe an Stelle von Grünfutter Trockenfutter, Futterrüben u. dergl., kurz eine Nahrung erhalten, die an jenem Vitamin arm ist[5]). Diese Feststellung hat hohe praktische Bedeutung. Sehr interessant ist die Beobachtung, daß in der Milchdrüse bei jeder Menstruation Veränderungen anzutreffen sind[6]). Sie gehört eben unmittelbar zum weiblichen Geschlechtsapparat und folgt seinen periodischen Veränderungen. Die Rückbildung der sezernierenden Drüse nach Ablauf der Säugungsperiode stellt einen sehr komplizierten Vorgang vor. Es kommt zum Abbau vieler Zellen. Polynukleäre Leukozyten und Lymphozyten wandern in großer Zahl in die Drüse ein und helfen ohne Zweifel bei

---

[1]) Es wurde ferner bei weiblichen Kastraten nach Injektion von Follikelflüssigkeit Brunst beobachtet. Vgl. hierzu *R. Courrier:* C. r. de la soc. de biol. **90**. 453 (1924). — [2]) Vgl. zu diesem Problem u. a. *J. Halban:* Arch. f. Gyn. **75**. 353 (1905). — *K. Basch:* Ergebnisse der Physiol. **1**. 326 (1903). — *B. Aschner* u. *M. Chr. Grigoriu:* Arch. f. Gyn. **94**. (1911). — *A. Biedl* u. *R. Königstein:* Z. f. experim. Path. u. Ther. **8**. 358 (1910). — *R. Lederer* u. *E. Přibram: Pflügers* Archiv. **134**. 531 (1910). — *Leo Loeb* u. *C. Hesselberg:* J. of experim. med. **25**. 285, 305 (1917). — *Leo Loeb:* Transact. of the americ. gynecol. soc. (1917). — [3]) Vgl. hierzu Bd. II, Vorlesung II. — [4]) Vgl. u. a. *Ch. Porcher:* C. r. de l'acad. des sc. **170**. 1461 (1920). — *J. Stern:* Z. f. Unters. d. Nahrungs- und Genußmittel. **40**. 204 (1920). — [5]) *Th. B. Osborne* u. *L. H. Mendel:* J. of biol. chem. **41**. 515 (1920). — *E. B. Hart, H. Steenbock* u. *N. R. Ellis:* Ebenda. **42**. 383 (1920). — *R. A. Dutcher, C. H. Echles, S. W. Dahle, S. W. Mead* u. *O. G. Schäfer:* J. of biol. chem. **45**. 119 (1920). — *A. F. Hess, L. J. Unger* u. *G. C. Supplee:* J. of biol. chem. **45**. 229 (1920). — *C. Kennedy* u. *R. A. Dutcher:* J. of biol. chem. **50**. 339 (1922). — *J. C. Drummond, K. H. Coward* u. *A. F. Watson:* Biochem. J. **15**. 540 (1923). — [6]) *A. Rosenburg* Frankfurter Z. f. Pathol. **27**. 466 (1922).

dem Auflösungsprozeß mit. Sehr interessant ist die Feststellung, daß das Säugen als solches die Rückbildung aufhält[1]).

Auch in der Plazenta treffen wir auf großartige Wachstumsvorgänge, entsteht doch beim Menschen ein Organ, das insgesamt mit seinen Zotten eine Oberfläche von 6·5 m^2 besitzt[2]). Sie vermittelt den Stoffaustausch zwischen dem Organismus der Mutter und dem des Fötus. Beständig durchdringen Nahrungsstoffe die Zellen des Mutterkuchens und gelangen in das Blut der Nabelvene. Es wird Sauerstoff, neben Mineralstoffen, Verbindungen der Kohlehydrate, der Fettreihe und der Proteine übergeben. Gewiß wird auch manches Inkret dem Fötus zugeführt. Die Nabelarterie leitet in ihrem Blute Stoffwechselendprodukte der Plazenta zu. Der mütterliche Organismus übernimmt es, sie durch seine Lungen und seine Nieren auszuscheiden. Ein Problem von der größten Bedeutung ist es, inwiefern der Fötus dem mütterlichen Organismus Stoffe übergibt, die auf ihn selbst im Sinne von Inkretstoffen einwirken. Daß in späteren Monaten der Schwangerschaft die Pankreasdrüse des Fötus diejenige der Mutter in ihrer inkretorischen Funktion ersetzen kann, haben wir bereits S. 281 hervorgehoben. Es ist leicht möglich, daß noch weitere Inkretstoffe vom Fötus zur Mutter und auch umgekehrt wandern.

Ein weiteres intensives Wachstum bemerken wir auch beim Uterus. Er bildet für den Fötus den schützenden Aufenthaltsraum. Seine Muskelzellen wachsen stark. Alle seine Anteile sind am vermehrten Wachstum beteiligt. Darüber hinaus zeigen sich Veränderungen in der Muskulatur der Bauchdecken[3]).

Es hält an und für sich nicht schwer, sich vorzustellen, daß bestimmte Stoffe — Wachstumsstoffe — ganz speziell auf die erwähnten Zellarten in den genannten Organen eingestellt sind und eine gemeinsame Wirkung entfalten, jedoch je nach der Gewebsart mit verschiedener Endauswirkung. In den Zellen, die zur Entwicklung angeregt werden, liegt schon ihr ganzer Bauplan fest.

Größere Schwierigkeiten bereitet folgender Umstand. Das Extrakt aus dem Corpus luteum bringt die Brunst zum Ausbruch! Wir haben schon S. 349 festgestellt, daß diese ohne Vorhandensein eines Corpus luteum zustande kommt! Ferner haben wir gesehen, daß der Corpus luteum-Stoff die spezifischen Geschlechtsmerkmale zur Entwicklung bringt. Nun entstehen diese jedoch, ohne daß der gelbe Körper existiert! Er entsteht ja erst nach erfolgter Geschlechtsreife! Vielleicht liegen die Verhältnisse, wie folgt. Alle jene Zellen, die im Eierstock reich an Lipoidkörnchen sind, Luteinzellen usw., bilden vielleicht jenes Produkt, das die spezifischen Geschlechtsmerkmale hervorbringt. Die gebildete und abgegebene Menge ist wahrscheinlich von Moment zu Moment klein. Ziehen wir ein solches Ovarium aus, dann erhalten wir zu wenig von wirksamen Stoffen, um bei deren Überführung in den Organismus die erwarteten Folgeerscheinungen hervorzubringen. Im Corpus luteum findet ihre Bildung vielleicht in viel größerem Maßstabe statt, handelt es sich doch um die Anfachung von ganz gewaltigen Wachstums- und Entwicklungsvorgängen in kurzer Zeit.

---

[1]) *Ch. Kuramitsu* u. *Leo Loeb:* Americ. J. of physiol. **55**. 422, 443 (1921); **56**. 40 (1921). — [2]) *G. S. Dodds:* Anat. record. **24**. 287 (1922). — *Walter Rech:* Z. f. Biol. **80**. 349 (1924). — [3]) *H. Sellheim:* Deutsche med. Wschr. Nr. 32 (1924).

Man müßte versuchen, aus Ovarien, bevor sie ihre Reife erreicht haben, unter geeigneten Bedingungen die wirksamen Stoffe anzureichern. Sie müssen ja vorhanden sein! Sind Corpora lutea vorhanden, dann besteht noch die Möglichkeit, daß diese alle zum Aufbau der wirksamen Inkretstoffe notwendigen Materialien an sich ziehen. Diese Betrachtungen dürfen nicht verschleiern, daß noch gar manche Frage ungelöst ist, und wir trotz größter Anstrengungen noch nicht festen Fuß fassen konnten.

Über jedem Zweifel erhaben steht die Feststellung, daß die gesamten dem Genitalapparat zugehörigen Gewebe in innigstem Zusammenhang stehen, und daß die Zusammenarbeit durch bestimmte Stoffe vermittelt wird. Inkretorische Funktionen bewirken, daß alle in Frage kommenden Organe Stufe um Stufe während der Schwangerschaft in bestimmter Richtung zur Entwicklung gebracht werden. Ganz von selbst ergibt sich die Frage, ob nicht auch der Uterus als solcher und vor allem die Milchdrüse an der Bereitung von Inkreten beteiligt sind. Aus den bis jetzt vorliegenden Beobachtungen ist es schwer, ein endgültiges Urteil zu fällen. Wohl zeigt die Erfahrung, daß z. B. das Stillen einen Einfluß auf die Involution des Uterus hat[1]). Es liegen auch Beobachtungen darüber vor, daß nach Uterusexstirpation das Corpus luteum sich länger hält[2]). Es fehlt jedoch auf der ganzen Linie der Transplantationsversuch und der Beweis, daß bestimmte Auszüge aus den in Frage kommenden Organen die angenommenen Wirkungen entfalten können. Um für die Annahme einer Inkretion über eine bloße Vermutung hinaus Klarheit zu schaffen, muß unter allen Umständen die ganze Kette von Versuchen durchlaufen werden, als da sind: Folgeerscheinungen nach Wegnahme des Gewebes: ihre Bekämpfung durch Transplantation und endlich, wenn immer möglich, Isolierung der wirksamen Stoffe.

Besonders schwierig sind die Wechselbeziehungen zwischen den Geschlechtsdrüsen und den übrigen Inkretionsorganen zu beurteilen. Wir haben schon S. 219 erfahren, daß die Hypophyse morphologische Veränderungen während der Schwangerschaft aufweist. Das gleiche gilt von der Epiphyse (S. 244). Wir haben ferner bei der Besprechung der Funktionen der genannten Organe Störungen beim Menschen kennen gelernt, deren Folgen sich in erster Linie in der veränderten Entwicklung des Genitalapparates und in seine Funktionen auswirken. Nach Kastration finden wir eine Hypertrophie der Hypophyse. Eine Hyperfunktion derselben wirkt sich in einer Minderentwicklung des Genitalapparates aus. Die Epiphyse soll hemmend auf die Geschlechtsreife einwirken. Sehr enge Beziehungen werden auch zu den Nebennieren[3]) angenommen und insbesondere zum Interrenalsystem. Endlich sind ohne jeden Zweifel Schilddrüse und Thymus eng mit den Funktionen der Keimdrüsen verknüpft. Wir sehen die erstere bei jeder Menstruation anschwellen. Nach Entfernung der Thymus soll die Spermatogenese eingestellt werden[4]). Erkennen wir auch überall innigste Be-

---

[1]) *Ch. Kuramitsu* u. *Leo Loeb:* Americ. J. of physiol. **55**. 422, 443 (1921). — [2]) *Leo Loeb:* Proceed. of the soc. of experim. biol. and med. **20**. 441 (1923). — [3]) Nach *H. L. Jaffe* u. *D. Marine* [J. of experim. med. **38**. 93, 107 (1923)] beeinflußt die Wegnahme der Nebennieren das interstitielle Gewebe in den Ovarien, nicht jedoch dasjenige der Hoden. — [4]) *U. Soli:* Arch. italienne di Biol. **47**. 115 (1907). — *K. Basch:* Monatsschrift f. Kinderheilk. **7** (1908). — *M. Lucien* u. *Parisot:* C. r. de la soc. de biol. **64**. 747 (1908). — Vgl. auch *E. Leupold: Zieglers* Beitr. z. Path. **67**. 472 (1920).

ziehungen, so fehlt uns doch noch die Möglichkeit, ihre Wesensart und ihre Bedeutung klar zu erkennen. Wir wollen uns, anstatt auf wenig begründete Ansichten einzugehen, damit begnügen, die Wechselbeziehungen anzudeuten.

Hinweisen möchten wir noch auf ein Problem von größtem Interesse, das, wie so viele andere noch der Lösung harrt. Es ist dies die Frage nach der Ursache der Beendigung der Schwangerschaft. Jede Tierart hat eine eng umgrenzte Tragzeit. Es muß im schwangeren Organismus sich etwas ereignen, damit alle Vorbereitungen zur Ausstoßung der Frucht getroffen werden. Es setzen die Wehen, d. h. Kontraktionen der Uterusmuskulatur ein. Sie werden immer kräftiger. Der Muttermund erweitert sich. Schließlich setzt die Mitwirkung der Bauchpresse ein. Ist die Geburt erfolgt, dann kommt es zur Ablösung der Plazenta. Sie wird auch nach außen abgegeben. Nunmehr vollziehen sich umfassende Rückbildungsvorgänge. Der Uterus verkleinert sich wieder. Während längerer Zeit findet ein lebhafter Abtransport von Abbauprodukten aus Zellmaterial statt. Gewiß kann der Organismus das resorbierte Material noch zu vielen Zwecken verwerten.

Man hat nun gefunden, daß das Blutserum von Schwangeren in der Periode der Geburt bei seiner Einwirkung auf den überlebenden Uterus auffallend starke Kontraktionen bewirkt[1]), während Serum von Nichtschwangeren den Tonus dieses Organes gar nicht oder nur wenig beeinflußt[2]). Auch Preßsaft aus Plazentagewebe verursacht starke Kontraktionen. Um Adrenalin handelt es sich bei dem wirksamen Stoff nicht. Es ist wohl möglich, daß der erhobene Befund auf eine gegen Ende der Gravidität stattfindende Abgabe eines Stoffes hinweist, der die Uterusmuskulatur zu Kontraktionen anregt. Beweisender als die mit Serum ausgeführten Versuche (vgl. hierzu S. 267) sind die folgenden Feststellungen[3]). Wurde ein schwangeres Tier mit einem nichtschwangeren durch Parabiose vereinigt, dann zeigte das letztere, besonders dann, wenn die Schwangerschaft weit vorgeschritten war, schwere Allgemeinerscheinungen. Wurde ein hochträchtiges Tier mit einem solchen vereinigt, bei dem die Schwangerschaft noch im Anfange sich befand, dann traten bei diesem lebhafte Uterusbewegungen auf, die zumeist zum Abort führten.

Gehen wir nun zur Besprechung der Sekretionsleistungen des Genitalapparates über. Beim weiblichen Organismus kommen neben der Sekretabgabe durch die Drüsen der Schleimhäute und insbesondere der Uterindrüsen im wesentlichen die Eiabgabe und die Milchsekretion in Betracht. Die Milchdrüse umfaßt beim Menschen 15—20 kegelförmig angeordnete Lobi, deren Spitzen sich in der Brustwarze treffen. Jeder Lappen besteht aus zahlreichen kleineren Läppchen. Diese bilden alveoläre Ausbuchtungen am Ende von Ausführungsgängen, die ihrerseits mit anderen zu größeren Sammelkanälen zusammenfließen. Alle Ausführungsgänge eines Lobus vereinigen sich zu einem Milchgang. Dieser mündet, nachdem er sich etwas erweitert hat, in der Brustwarze aus. Diese besitzt soviele Öffnungen (Pori lactiferi) als Milchgänge bzw. Lobi vorhanden sind. Wir haben bei den Drüsen des Verdauungsapparates kennen gelernt, daß die

[1]) *M. Neu:* Med. Klinik. **2.** 1813 (1910). — *G. Brdiczka:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **103.** 188 (1924). — [2]) Der Uterus zeigt auch im nicht schwangeren Zustand peristaltische Bewegung. Vgl. *J. A. Wijsenbeek:* Z. f. d. ges. experim. Medizin. **41.** 493 (1924). — [3]) *Sauerbruch* u. *Heyde:* Münch. med. Wschr. 2617 (1910).

ruhende Drüsenzelle ein anderes Aussehen besitzt als die tätige. Auch ließen sich im Zellinneren Veränderungen feststellen, die Zusammenhänge mit der Sekretbildung vermuten lassen. Auch bei der Milchdrüse erhebt sich die Frage nach der Art der Sekretbildung und -abgabe. Zunächst bemerkt man, daß während der Schwangerschaft das niedrige kubische Epithel immer höher wird. Gegen dessen Ende kommt es zur Abgabe eines Sekretes von ganz besonderer Zusammensetzung. Es enthält mehr Eiweiß als die späteren Sekrete. Besonders auffallend ist der reiche Gehalt dieser ersten Milch an eigenartigen Körperchen, in denen sich zahlreiche Fetttröpfchen befinden. Sie sind Kolostrumkörperchen genannt worden und stellen Leukozyten dar. Man nimmt an, daß dieses erste Sekret der Milchdrüse, Kolostrum genannt, wichtige Aufgaben zu erfüllen hat und vor allen Dingen Abwehrstoffe auf den Säugling überträgt [1]). Über die feineren Vorgänge bei der Sekretion herrscht noch keine vollkommene Klarheit [2]). Mitochondrien sind bei der Bildung der Sekretionsprodukte beteiligt. Die zunächst in großer Zahl vorhandenen fadenförmigen Chondriosomen gehen in Granulationen über, aus denen Sekretkörnchen hervorgehen. Diese sollen wenigstens zum Teil in Fettkörnchen verwandelt werden. Während der Sekretbildung vergrößern sich die Zellen. Ist die Abgabe des Sekretes vollzogen, dann erscheint die Zelle platter. Sie weist Mitochondrienstäbchen und -fäden auf. Mit der Bildung neuen Sekretes setzt wieder deren Umbildung ein. Bei der Sekretion vollziehen sich tiefgehende Umwandlungen. Es wird die gebildete Milch von den Drüsenzellen nicht ohne weiteres abgegeben, vielmehr werden diese wenigstens zum Teil in ihrem Bestand in Mitleidenschaft gezogen. Es soll der dem Lumen zugewendete, fettreiche Teil der Zelle abgestoßen werden. Außerdem soll ein Kern (manchmal auch beide) verloren gehen, so daß nach erfolgter Sekretion ein Regenerationsvorgang einsetzen muß, um die Zelle wieder funktionstüchtig zu machen.

Der Säugling gewinnt die Milch durch den Saugakt (vgl. S. 16). Er nimmt die Brustwarze in den Mund und erzeugt unter luftdichtem Abschluß einen negativen Druck. Dabei erhält er die Milch vollkommen steril. Die Warze und ihre nächste Umgebung (Warzenhof) sind stark pigmentiert. Die Haut der Warze und ihres Hofes weist glatte Muskelfasern auf. Sie sind zum Teil ringförmig um die Pori lactiferi angeordnet und können ohne Zweifel bei manchen Tieren als Sphinkter wirken. In der Laktationszeit stark vergrößerte Talgdrüsen, *Montgomery*sche Drüsen genannt, liefern Talg zur Einfettung. Der Talgbelag hält die Warzenhaut geschmeidig und wirkt ohne Zweifel zugleich als Schutz gegen das Eindringen von Mikroorganismen durch die nicht zu vermeidenden kleinen Verletzungen, die das Saugen mit sich bringen kann. Außerordentlich reich ist die Milchdrüse mit Nerven bedacht. Sie versorgen teils die Blutgefäße und teils die Drüsenzellen. Diese sind von Nervennetzen umsponnen. Daß die Milchdrüse ohne jede Verbindung mit dem Nervensystem funktionieren kann, haben wir schon S. 313 mitgeteilt. Es fragt

[1]) *J. H. Lewis* und *H. G. Wells:* J. of the Americ. med. assoc. **78**. 863 (1922). — *A. Kuttner* und *B. Ratner:* Amer. J. of dis. of children. **25**. 413 (1923). — [2]) Vgl. u. a. *R. Heidenhain: Hermanns* Handbuch der Physiol. **5**. 1. Teil. 375. — *Bizzozero* und *Vassale: Virchows* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 155 (1887). — *D. Ottolenghi:* Arch. ital. de biol. 270 (1898); Arch. f. mikrosk. Anat. 4. Heft (1901). — *Limon:* J. de l'anat. et de physiol. 14 (1902). — Vgl. weitere Literatur bei *K. Basch:* Ergebnisse der Physiol. **2**. I. Teil. 326 (1903).

sich jedoch, ob das Sekret die gleiche Zusammensetzung hat, wie wenn die einzelnen, der Milchbildung zugrunde liegenden Zellvorgänge unter nervöser Kontrolle stehen. Die zur Beantwortung dieser Frage ausgeführten Versuche ergaben, daß nach Exstirpation des Ganglion coeliacum Kolostrumkörperchen in der Milch erschienen — offenbar als Zeichen dafür, daß die Sekretbildung beeinflußt war[1]). Unaufgeklärt ist noch die Wirkung des Saugreizes auf die Milchbildung (vgl. S. 353).

Von Sekretionsorganen sind noch neben anderen Drüsen, die alle die Aufgabe haben, die in Frage kommenden Schleimhäute feucht und schlüpfrig zu erhalten, die den *Cowper*schen Drüsen beim Manne entsprechenden *Bartholini*schen (Glandulae vestibulares majores) zu erwähnen[2]). Sie entwickeln sich zur Zeit der Pubertät besonders stark.

Betrachten wir nun die Eiabgabe. Sie ist der Sekretionsvorgang des Ovariums, nur besteht hier das Sekret nicht, wie sonst üblich, aus einer unorganisierten Flüssigkeit bestimmter Zusammensetzung, sondern es wird durch die Eizelle dargestellt. Sie gelangt, wenn nicht, was zum Teil in der Tierreihe der Fall ist, besondere Vorrichtungen vorhanden sind, in die Bauchhöhle und wird dann von dem Eileiter (Tuba uterina [Fallopii]) aufgenommen. Dieser zeigt an dem den Ovarien zugewandten Ende eine Erweiterung (Ampulla tubae uterinae), die in einen Trichter (Infundibulum tubae uterinae) übergeht. Von diesem aus ertrecken sich die Fimbriae tubae uterinae frei in die Bauchhöhle. Das Epithel der Schleimhaut des Eileiters besitzt Flimmern. Sie schlagen nach dem Uterus zu. Interessanterweise verlieren die Flimmerzellen dann ihre Wimpern, wenn ein Ei den Eileiter passiert. Es lassen sich zu dieser Zeit in den Zellen Sekretkörner nachweisen. Es wird angenommen, daß die Zellen ein schleimiges Sekret abgeben[3]), das offenbar die Überleitung des Eies nach dem Uterus begünstigt und vielleicht auch für die Eizelle Bedingungen zu ihrer Erhaltung und zu ihrer Vereinigung mit einem Samenfaden schafft. Ist das Ei in den Uterus übergetreten, dann erhalten die Zellen ihre Wimpern zurück. Der Eileiter enthält glatte Muskulatur. Sie ermöglicht peristaltische Bewegungen[4]).

Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob die vom linken Ovarium abgegebenen Eizellen stets vom linken Eileiter anfgenommen werden oder aber, ob ein Überwandern auf die andere Seite denkbar ist. Sie konnte erst in neuester Zeit eindeutig, und zwar in positivem Sinne entschieden werden[5]). Es wurden z. B. Kaninchen das rechte Ovarium und die linke Tube fortgenommen. Es kam trotzdem zur Schwangerschaft.

Von der Tube aus gelangt das Ei, das wohl zumeist in dieser seine Befruchtung erfährt, in den Uterus und nunmehr vollziehen sich jene Vorgänge, die wir S. 348, als unter dem Einfluß des Corpus luteum stehend geschildert haben.

Zum Schlusse wollen wir noch ein in mehr als einer Hinsicht außerordentlich interessantes Problem besprechen, nämlich, ob es möglich ist,

[1]) *K. Basch:* Ergebnisse der Physiol. **2**. I. Teil 326 (1903). — [2]) Vgl. hierzu *A. Melnikoff:* Z. f. d. ges. Anat. Abt. 1. Z. f. Anat. u. Entwickl. **69**. 495 (1923). — [3]) Vgl. u. a. *R. Courrier* u. *H. Gerlinger:* C. r. de la soc. de biol. **87**. 1363 (1922). — Vielleicht spielt bei der Bildung des in die Tube sich ergießenden Sekretes eine eigenartige Drüse eine Rolle, die neuerdings beschrieben worden ist. Vgl. *R. Argaud:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 1269 (1920). — [4]) Vgl. u. a. *D. L. Seckinger:* Bull. of John Hopkins hospit. **34**. 236 (1923). — [5]) Vgl. *Hanns Baur:* Münch. med. Wochenschr. 1103 (1921); 48 (1922).

Ovarien unter Erhaltung der Ovulation mit der Möglichkeit der Befruchtung und daran anschließend der Entwicklung des Eies im neuen Organismus zu transplantieren[1]). Gelingt ein solcher Versuch, dann ergibt sich die Frage, ob der Organismus, der das ihm fremde Ei austrägt, irgend einen Einfluß auf den heranwachsenden Organismus ausübt. Es ist in der Tat geglückt, Ovarien in den Uterus selbst zu verpflanzen[2]) — zur Sicherung, daß die Eier in diesen gelangen — und dann Befruchtung herbeizuführen. So wurden z. B. bei Ratten post partum oder während bestehender Gravidität die eigenen Ovarien entfernt. Hierauf wurde ein Ovarium einer anderen Ratte in den Uterus eingelegt. Nach einiger Zeit fand Belegung statt. Besonders interessant sind Versuche der folgenden Art: eine albinotische Ratte dient als sogenannte Tragamme, d. h. ihr wird ein fremdes Ovarium eingepflanzt, und zwar von einem pigmentierten Weibchen. Der Bock war ein Albino. Die ausgetragenen Jungen waren pigmentiert! Damit ist der Beweis geliefert, daß im Albinoweibchen Eier jenes Ovariums befruchtet worden waren, das von dem pigmentierten Weibchen stammte, denn der albinotische Vater hätte bei Befruchtung des albinotischen Weibchens nur albinotische Junge hervorbringen können.

Interessant ist die Beobachtung, daß nur dann ein Erfolg zu erzielen war, wenn die „Tragamme" kastriert war. Besaß sie noch ein eigenes Ovarium, dann konnte das in den Uterus gelegte, nicht aufkommen.

Die eben mitgeteilten Beobachtungen beanspruchen auch praktisches Interesse. Es ist wiederholt die Frage aufgetaucht, ob nicht durch Transplantation von Eierstöcken auch beim Menschen Ausfallserscheinungen bei mangelhafter Funktion der entsprechenden eigenen Organe bekämpft werden könnten. Das ist in der Tat der Fall. Wir haben S. 312 darauf hingewiesen, daß z. B. die Menstruation sich wieder einstellen kann. Es bedeutet nur einen Schritt weiter, dem Probleme nachzugehen, ein Individuum, dessen Ovarien auch in der Sekretionsfunktion versagen, d. h. keine reifen Eier abgeben, durch Einpflanzung von funktionstüchtigen Organen in den Stand zu setzen, sich fortzupflanzen! Allerdings würde ein solcher Fall unter Umständen zu ganz ungeahnten Schwierigkeiten führen können, wäre doch die betreffende Person im Besitz eines Eierstockes eines anderen Individuums! Sie selbst würde nur die von diesem stammenden Eier mit ihrer ganzen Erbanlage beherbergen und bei einer Befruchtung den Fötus ernähren und schließlich abgeben. Der Vater des Kindes würde in diesem das Produkt seiner Erbanlagen und denen jener Frau vor sich haben, von der das Ovarium entnommen ist! Das Kind hätte in Wirklichkeit als Eltern den Mann, der die Samenfäden zur Befruchtung geliefert hat, und als Mutter die Spenderin des Ovariums! Die „Tragamme" selbst wäre trotz gut funktionierender, jedoch fremder Eierstöcke nicht fähig, ihre Erbanlagen zu verwerten. Ihre eigene Fortpflanzungsfähigkeit bliebe ausgeschlossen. Es könnten sich außerordentlich verwickelte Erbschaftsansprüche und dgl. an einen solchen Fall angliedern!

---

[1]) *W. Heape:* Proceed. of the royal soc., London. **48**. 457 (1890). — *C. C. Guthrie:* J. of experim. zool. **5**. 563 (1909). — *W. E. Castle* und *J. C. Philipps:* Science. **30**. 312 (1909); **38**. 783 (1913). — [2]) *B. P. Wiesner:* Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmechanik. **99**. 140 (1923).

Vorlesung 19.

Die Sekretionstätigkeit der Drüsen des männlichen Geschlechtsapparates. Die mechanischen Vorrichtungen zur Abgabe des Spermas. Der Befruchtungsvorgang. Die Entwicklungsanregung.

Die sekretorischen Funktionen der Drüsen des männlichen Geschlechtsapparates sind in den Dienst der Erhaltung der Art gestellt. Die Hoden liefern in den Hodenkanälchen in der S. 333 beschriebenen Weise Samenfäden. Diese befinden sich vor ihrer endgültigen Abgabe in Verbindung mit *Sertoli*schen Zellen, von denen sie offenbar bei der Fertigstellung unterstützt werden. Es wird angenommen, daß die erwähnten Zellen, in deren Protoplasma oft ganze Büschel von Samenfäden mittels ihrer Köpfe versenkt sind, diesen Nahrungsstoffe liefern. Die Spermatozoën werden in außerordentlich großer Zahl bereit gestellt. Jedes Ejakulat enthält etwa 200—300 Millionen solcher Zellen, und davon dringt, im Falle Befruchtung erfolgt, nur eine einzige in die Eizelle ein! Kaum ist das geschehen, so umgibt sich diese mit einer Membran, die ein weiteres Eindringen von Samenfäden unmöglich macht. Vom befruchtenden Samenfaden dringen nur der Kopf und das Mittelstück in das Ei ein. Der Schwanz geht verloren. Aus dem Kopf wird wieder ein Kern hergestellt (männlicher Vorkern). Er verschmilzt mit dem Eikern. Das entstandene Produkt ist nun in seiner Bildung aus väterlicher und mütterlicher Kernmasse die Quelle für die Eigenschaften aller Zellen des neu entstehenden Organismus. Insbesondere ist ihre Arteigenheit festgelegt, und darüber hinaus werden zahlreiche besondere Merkmale der Eltern übertragen. Von dieser ersten Zelle mit ihrem Kern verbleibt ein Teil zur Bildung neuer Keimzellen, und damit ist bereits das Schicksal der nächsten Generation vorbereitet, die, wenn entstanden, wieder Teile von Keimzellen der nachfolgenden Generation übermittelt. Wir haben in diesen so wichtigen Zellen Gebilde vor uns, die, wenn die Fortpflanzung durchgeführt wird, in gewissem Sinne unsterblich sind. Alle Glieder ungezählter Generationen fußen in den vereinigten Geschlechtszellen der ersten Eltern, deren Nachkommen nun durch Übernahme von Keimmaterial aus anderen Geschlechtern mit dessen besonderen Eigenschaften Anlaß zu den mannigfaltigsten Kombinationen von elterlichen Eigenschaften geben.

Die Samenfäden sind außerordentlich klein, auf 1 mm^3 Sperma kommen etwa 60.000 Samenfäden. Sie sind 52—62 μ lang und zeigen eine lebhafte, schlängelnde Bewegung, wobei der Faden der Zelle andauernd

um seine Längsachse rotiert. Sie sollen in der Sekunde etwa 14—23 μ zurücklegen. Man hat berechnet, daß ein Samenfaden, um vom äußeren Muttermund bis zum Tubentrichter zu gelangen, drei Stunden braucht. In den Hodenkanälchen selbst zeigen die Samenfäden keine Bewegung. Die Fähigkeit zu dieser ist jedoch vorhanden, doch gehören zu ihrer Auslösung besondere Bedingungen.

Wir wollen nun den Samenfäden [1]) auf ihrem Wege bis zur Abgabe nach außen folgen. Wir können so am besten die Bedeutung der Vorrichtungen kennen lernen, die an der Bildung des Spermas beteiligt sind. Die Samenfäden werden nämlich nicht als solche dem weiblichen Organismus zur Verfügung gestellt, vielmehr gesellen sich zu ihnen noch weitere Produkte, die alle zusammen eine halbflüssige Masse bilden, die den Namen Sperma erhalten hat. Über das Rete testis stehen die Hodenkanälchen mit den Ductuli efferentes testis in Zusammenhang. Nach kurzem, geradem und gestrecktem Verlauf treten zahlreiche Windungen auf. Jeder Ductulus efferens — es sind im ganzen etwa 9—15 vorhanden — bildet einen Knäuel, der pyramidenförmig angeordnet ist. Im Rete testis treffen sich die Spitzen der Hoden- und der Nebenhodenkopfläppchen (Lobulus epididymidis, Conus vasculosus *Halleri*). Der aus dem obersten und zugleich größten Läppchen austretende Ductulus verläuft abwärts und nimmt in seinem Verlauf alle übrigen Ductuli auf. Er bildet als Ductus epididymidis in stark geschlängeltem Verlauf den Körper und den Schwanz des Nebenhodens. Er findet seine Fortsetzung im Vas deferens. Dieses bildet mit Gefäßen und Nerven vereinigt den Samenstrang, Funiculus spermaticus. Dieser verläuft im Leistenkanal, um nach erfolgtem Übergang in den sog. Ausspritzgang, Ductus ejaculatorius, in die Harnröhre einzumünden, und zwar auf dem Colliculus seminalis. In den Ausspritzgang münden die Samenblase (Vesicula seminalis) und die Prostata.

Die Samenfäden legen, wie aus der eben gegebenen Schilderung der Samenwege hervorgeht, einen sehr langen Weg zurück. Sie gelangen zunächst in die Kanälchen und Kanäle des Nebenhodens. Die Ductuli efferentes besitzen Flimmerepithel, und zwar schlagen die Flimmern gegen den Ductus epididymidis hin. Neben diesen Zellen finden sich flimmerlose. Die ersteren dienen ohne Zweifel der Fortbewegung der noch bewegungslosen Samenfäden. Außerdem erkennt man in den Zellen der Ductuli efferentes alle Zeichen einer Sekretbildung und -abgabe [2]). Das Sekret, das jeden einzelnen Samenfaden umhüllt, stellt das optimale Medium für seine Bewegung dar [3]). Gleichzeitig schützt es ihn gegen äußere Einwirkungen (z. B. Änderungen der Reaktion der Umgebung u. dgl.). Vielleicht dient es außerdem als eine Art von Nährlösung, und zugleich als Transportmasse für die Samenfäden. Es ist beobachtet worden, daß die „Nebenhodenspermatozoën" widerstandsfähiger sind, als die Hodensamenfäden [4]). Das spricht dafür, daß sich an ihnen beim Aufenthalt in den erwähnten

---

[1]) Über das Verhalten der Spermatozoën gegen Säuren, Alkalien, Temperatureinflüsse usw. siehe *Ernst Gellhorn: Pflügers* Arch. **185**. 262 (1920); **193**. 555, 576 (1922); **196**. 358, 374 (1922); **200**. 583 (1923); 250 (1924). — [2]) *B. Brunelli:* Riv. di biol. **5**. 209 (1923). — [3]) Vgl. hierzu *Redenz:* Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsmechanik. **103**. 593 (1924). — [4]) *R. Stigler: Pflügers* Archiv. **171**. 273 (1918). — Vgl. ferner *J. Benoit:* C. r. de la soc. de biol. **84**. 951 (1921).

Kanälchen tiefgreifende Vorgänge vollziehen. Im Ductus epididymidis finden sich ganz eigenartige, mit Haarbüscheln versehene Zellen. Ein Schlagen der Härchen, Stereozilien genannt, konnte nicht festgestellt werden. Ihre Bedeutung ist unklar.

Der Ductus epididymidis geht in das Vas deferens über. Dieses weist einfaches Zylinderepithel auf. In ihm erfahren die Spermatozoën keine weiteren Zusätze. So, wie sie mit der sie umhüllenden Sekretmasse übernommen werden, werden sie weitergeleitet. Während namentlich die im Nebenhoden untergebrachten Kanälchen und Kanäle neben ihrer Funktion als Weg für die Weiterführung der Samenfäden zugleich als Speicher für diese dienen, ist das letztere beim Vas deferens nicht der Fall. Er ist in seinem ganzen Bau auf eine rasche Beförderung des ihm zugeleiteten Sekretes eingerichtet. Eine mächtige glatte Muskulatur und reiche elastische Fasern ermöglichen eine Verengerung des Kanales. Eine aktive Bewegung der Spermatozoën auf dem Wege von den Hodenkanälchen bis zu ihrem Übergang in die Harnröhre bzw. bis zu ihrer Hinbeförderung vor und in den Uterus, kommt wohl mit Ausnahme der Zurücklegung des Weges durch den Nebenhodengang[1]) kaum in Frage, vielmehr wird die ganze Sekretmasse, die eine erhebliche Viskosität aufweist, als solche in dem ganzen Kanalsystem, teils durch die Tätigkeit des Flimmerepithels, teils durch Kapillaritätskräfte und insbesondere im Vas deferens durch Muskelkraft vorwärts bewegt.

Bevor wir die Ausschleuderung der im Sekret eingebetteten Samenfäden betrachten, müssen wir noch weitere sezernierende Zellen besprechen. Solche finden sich in der sog. Ampulle, Ampulla ductus deferentis. Sie stellt eine Erweiterung des Vas deferens dar, und zwar umfaßt sie jenen Teil davon, der von der Kreuzungsstelle mit dem Urether bis zum Eintritt in die Prostata reicht. Im Innern der Ampulle finden sich Scheidewände, deren Schleimhaut Sekret absondert.

Ein weiteres, Sekrete spendendes Organ stellen die Samenblasen dar. Sie führen ihren Namen zu Unrecht[2]). Die Annahme, daß in der Samenblase Samen gespeichert wird, trifft nicht zu. Sie stellt einen gewundenen Gang, in dem die Schleimhaut zahlreiche Abteile und Buchten schafft, dar. Das sezernierende Epithel zeigt je nach seinem Zustand ein ganz verschiedenes Aussehen. Neben Fett- und Pigmentkörnchen erkennt man teils basophile, teils azidophile Sekretkörner. Neben den sezernierenden Zylinderzellen finden sich niedrige Basalzellen, in denen oft große Fettmengen zur Ablagerung kommen. Das Sekret der Samenblasenzellen ist zäh, gelatinös. Es enthält Globuline. Die Samenblasen sezernieren frühzeitig und enthalten bald reines Sekret, bald strömen in dieses vom Vas deferens aus Samenfäden mit den diese begleitenden Sekretmassen ein. Was nun die Funktion des Samenblasensekretes anbetrifft, so stellt man sich vor, daß es verdünnend auf das im Vas deferens anlangende, die Samenfäden führende Sekret einwirkt. Ferner soll es ihre Bewegung anregen.

---

[1]) Den Samenfäden haftet ein Protoplasmatropfen an. Seine Lage ist bei den im Nebenhodenkopf vorhandenen und den in seinem Schweif enthaltenen Spermatozoën verschieden, und zwar ist er bei den letzteren tiefer gerückt (an das Ende des Verbindungsstückes). Vgl. *E. Redenz:* l. c. — [2]) Vgl. u. a. *E. Wertheimer* u. *Ch. Dubois:* C. r. de la soc. de biol. **85**. 504 (1921). — *N. F. Fisher:* Americ. J. of physiol. **64**. 244 (1923).

Weiteres Sekret liefert die Prostata. Sie besteht aus 30—50 Einzeldrüsen, die die Harnröhre kranzartig umgeben. Zwischen den einzelnen Drüsen findet sich reichlich glatte Muskulatur. Die Ausführungsgänge münden nahe dem Colliculus seminalis in die Harnröhre. Das sezernierende Epithel enthält zahlreiche Granula[1]). Sie sind teils basophil, teils azidophil. Die Sekretion geht fortlaufend vor sich. Das Sekret wird gespeichert. Es bildet eine opaleszierende Flüssigkeit und reagiert schwach alkalisch.

Endlich haben wir noch die Funktion der Glandulae bulbo-urethrales, auch *Cowper*sche Drüsen genannt, zu betrachten. Sie befinden sich in der Größe von etwa einer Erbse am hinteren Ende des Bulbus urethrae. Ihr Epithel ist einschichtig und kubisch. Sekretkapillaren umspinnen sie. Zwischen den Drüsentubuli findet sich glatte und auch quergestreifte Muskulatur. Das Sekret stellt eine klare, neutral reagierende Flüssigkeit dar. In der Harnröhrenschleimhaut findet sich noch eine Reihe kleinerer Drüsen, genannt Glandulae urethrales, *Littre*sche Drüsen, die auch Sekret bei der Überführung von Sperma durch die Harnröhre abgeben.

Das was bei der Ejakulation die Harnröhre passiert, das sog. Ejakulat oder Sperma, besteht somit aus den von den Hodenkanälchen gebildeten und abgegebenen Samenfäden, all den Sekreten der Drüsenzellen der Ausführungswege und endlich aus dem Samenblasen-, dem Prostatasekret und demjenigen der *Cowper*schen und *Littre*schen Drüsen. Mit der größten Sekretmenge ist an der Zusammensetzung des Spermas die Prostata beteiligt. Ihr Sekret bedingt seinen eigenartigen Geruch. Es hat einen besonders stark anregenden Einfluß auf die Bewegung der Spermatozoën[2]). Das Sperma hat beim Menschen ein spez. Gewicht von 1·034[3]).

Erkaltet das Sperma, dann kommt es zur Abscheidung von Kristallen (Spermakristalle, *Böttcher*sche Kristalle genannt). Sie stammen aus dem Prostatasekret.

Besonders interessant sind jene Vorrichtungen, die der Ausschleuderung des Spermas dienen. Sie beginnen da, wo die beiden Ductus ejaculatorii die Verbindung zwischen Vas deferens und Harnröhre darstellen. Die genannten Ductus münden als feine, längs gestellte Schlitze auf dem Colliculus seminalis. Unter gewöhnlichen Verhältnissen wird der Austritt von Sperma in die Harnröhre durch den Tonus der glatten Muskulatur der Prostata und die Spannung des sehr gut ausgebildeten elastischen Gewebes verhindert. Bei der Ejakulation wird dieser Verschluß gelöst. Unter dem Einfluß der kräftigen Muskulatur des Vas deferens wird sein Inhalt mit großer Kraft in die Harnröhre geschleudert. Es treten nun weitere Vorrichtungen in Kraft, die die Aufgabe haben, das Sekretgemisch mit den Samenfäden in die weiblichen Geschlechtsorgane überzuführen. Der weitere Weg, der von ihm eingeschlagen wird, ist ein Rohr, das eine Doppelfunktion erfüllt, nämlich der Entleerung von Harn und von Sperma dient.

Der Abgabe des Spermas in die Harnröhre, die sich reflektorisch vollzieht, ist ein anderer Reflexvorgang vorausgegangen. Das im allgemeinen schlaff herabhängende, die Harnröhre in sich schließende Glied

[1]) *A. Policard* u. *K. Noël:* C. r. de la soc. de biol. **83**. 617 (1920). — [2]) *E. Steinach: Pflüger*s Arch. **56**. 330 (1894). — *G. Walcker:* Arch f. Anat. u. Physiol. 340 (1899). — *W. Hirokawa:* Biochem. Z. **19**. 291 (1909). — [3]) Vgl. *A. Lode: Pflüger*s Archiv. **50**. 287 (1891). — *B. Slowtzoff:* Z. f. physiol. Chemie. **35**. 358 (1903).

(Rute, Penis) ist erigiert worden. Dadurch wird die Harnröhre gestreckt und erweitert. Zugleich ist die Möglichkeit gegeben, die Harnröhrenmündung dem Orificium externum cervicis uteri gegenüberzustellen. Diesem wird der Samen übergeben. Von diesem Augenblicke an sind die Spermatozoën sich selbst überlassen, d. h. sie müssen sich nun selbst weiterbewegen. Wir wissen, daß sie durch den Zervikalkanal in den Uterus und von da in die Tuben wandern und hier längere Zeit am Leben bleiben können. Während es bisher nicht gelungen ist, Spermatozoën außerhalb des Körpers länger als 7—8 Tage überlebend zu erhalten, hat man in der Tube des Weibes mit Sicherheit 14—15 Tage und zum Teil noch länger (es liegen Angaben bis zu einem Monat vor) nach erfolgter Übertragung Samenfäden in lebendem Zustand angetroffen [1, 2]).

Wie kommen nun die Samenfäden in den Uterus und in die Tuben? Sie könnten an und für sich leichter in die Vagina und von da nach außen gelangen. Es hat sich gezeigt, daß die Samenfäden saure Reaktion fliehen, dagegen alkalischem Medium zuwandern. Man spricht von einer Chemotaxis [3]). Nun reagiert der Schleim der Vagina sauer, das Sekret der Uterus- und Zervikalkanalschleimhaut jedoch alkalisch. Vielfach wird mitgeteilt, daß im Zervikalkanal ein Schleimpfropf vorhanden sei, den die Spermatozoën als Weg benützen sollen, doch ist seine Anwesenheit nicht unbedingt erforderlich. Es gehen ungezählte Samenfäden zugrunde, ehe sie den Weg zum Uterus eingeschlagen haben, kommen doch viele von ihnen mit für sie ungünstigen Bedingungen in Berührung, wie z. B. dem sauren Sekret der Schleimhaut der Vagina. Auch im Uterus werden viele Spermatozoën vernichtet. Man hat das Einwandern von Leukozyten in die Uterushöhle beobachtet. Sie nehmen an der Zerstörung der Spermabestandteile und wahrscheinlich auch an der Resorption der gebildeten Abbauprodukte teil [4]). Es ist von größtem Interesse, daß jene Erscheinungen, die nach intravenöser Zufuhr von Sperma (vgl. S. 350) gemacht worden sind, nämlich das Auftreten von Sterilität und Veränderung des Stoffwechsels [5]), nicht zur Beobachtung kommen, wenn die Zufuhr durch die Schleimhäute des Genitalapparates erfolgt. Es ist wohl möglich, daß manche feinere Reaktionen des weiblichen Organismus nach Aufnahme von Material aus dem Sperma bis jetzt unbeachtet geblieben sind. Es ist aber auch leicht möglich, daß unter normalen Verhältnissen nur weitgehend zerlegtes Material zur Resorption gelangt.

Ein Riesenheer von Spermatozoën zieht aus und nur ganz wenige davon gelangen bis in die Tube! Man sollte glauben, daß das Schlagen der Flimmern des Epithels des Uterus und der Tube für ihr Weiterwandern ungünstig wäre, schlagen doch diejenigen des ersteren vaginawärts und die des letzteren dem Uterus zu. Man hat jedoch beobachtet, daß dann, wenn in einer Flüssigkeit eine Strömung erzeugt wird, die

---

[1]) *Nürnberger:* Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **53**. 87 (1920). — [2]) Interessant ist, daß bei der Fledermaus die Spermatozoën vor Antritt des Winterschlafes dem Uterus übergeben werden. Die Befruchtung der Eizelle erfolgt nach seiner Vollendung. Die Spermatozoën bleiben somit während einer sehr langen Zeit im Uterus lebend. Seine Schleimhaut gibt ein Sekret ab, das zu ihrer Erhaltung dient. Vgl. *R. Courrier:* C. r. de la soc. de biol. **84**. 572 (1921). — [3]) Nach *W. J. Dakin* und *M. G. C. Fordham* [Brit. J. of experim. biol. **1**. 183 (1924)] wirkt nur die Eizelle chemotaktisch auf Spermatozoën. — [4]) *J. Sobotta:* Arch. f. mikrosk. Anat. **94**. 185 (1920). — [5]) *R. Dittler:* Z. f. Biol. **76**. 141 (1922).

Spermatozoën sich gegen diese einstellen und in dieser Richtung wandern (negativ rheotaktische Bewegung).

Wir kennen gewiß noch nicht alle Vorrichtungen, die der Erhaltung der Art dienen und verhindern, daß in den weiblichen Geschlechtsapparat eingebrachte Samenfäden ihren Zweck nicht erfüllen können. In der Tierreihe findet sich eine Überfülle von Einrichtungen besonderer Art, um die Vereinigung von Eizelle und Samenfaden zu ermöglichen. Das gleiche gilt für das Pflanzenreich. Es ist hier nicht der Ort auf diese interessanten Vorrichtungen einzugehen. Hingewiesen sei jedoch noch auf eine Beobachtung, die vielleicht eine allgemeinere Bedeutung hat. Bei Nagern tritt beim Zusammenbringen von Prostatasekret und Samenblasensekret eine Gerinnung ein[1]). Es wird nun angenommen, daß diese normalerweise in der Vagina vor sich geht, und so ein Abschluß geschaffen wird, der das Abfließen des Spermas aus dieser verhindert. Ein solcher Vorgang setzt voraus, daß Prostata- und Samenblasensekret nicht schon in der Harnröhre zusammentreffen, vielmehr muß die Einwirkung beider erst in der Vagina stattfinden. In der Tat konnte gezeigt werden, daß die Samenblasen ihr Sekret erst abgeben, nachdem dasjenige der Prostata herausgeschleudert ist.

Die letztere Beobachtung führt zur Fragestellung, ob nicht ganz allgemein die einzelnen Drüsen ihre Sekrete zeitlich getrennt abgeben. Es ist dies offenbar der Fall. Zuerst ergießen nach eingetretener Erektion die *Cowper*schen und *Littre*schen Drüsen ihr Sekret in die Harnröhre. Dadurch wird ihre Schleimhaut schlüpfrig gemacht. Dann folgt die Sekretion und Ausstoßung des Prostatasekretes. Seine Menge ist, wie schon erwähnt, ganz erheblich. Es dient außer der Anregung der Bewegung der Samenfäden zur Abstumpfung der sauren Reaktion des Schleimes der Vagina. Jetzt folgt die Ejakulation des im Nebenhoden und Vas deferens angesammelten Sekretes, und schließlich kommt es zur Abgabe des Samenblaseninhaltes.

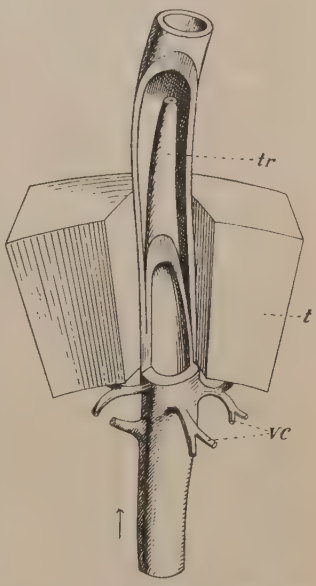
Wenden wir uns nun jenen wichtigen Vorrichtungen zu, die es ermöglichen, daß der Penis, der in seinem Innern die Fortsetzung der von der Harnblase herkommenden Harnröhre enthält, in jenen Zustand übergeführt wird, der seine Einführung in die Vagina ermöglicht. Der ganze Vorgang ist Erektion genannt worden. Es handelt sich um die Umwandlung eines schlaff herabhängenden Organs in ein an Umfang und Länge vergrößertes und zugleich versteiftes. Im Laufe der Zeit haben sich die Ansichten über die Mechanismen, die zur Versteifung des Penis führen, gewandelt, woraus schon hervorgeht, daß die Verhältnisse nicht ohne weiteres klar liegen. Um die Vorrichtungen, die im Dienste der Überführung des Membrum virile in den zur Überleitung des Spermas in den weiblichen Geschlechtsapparat erforderlichen Zustand stehen, zu verstehen, müssen wir in aller Kürze den Bau dieses Organes betrachten. Die Harnröhre durchsetzt zunächst die Prostata (Pars prostatica), dann verläuft sie im weichen Beckenboden (Pars membranacea) und geht dann in die Pars cavernosa über. Dieser Teil ist von Schwellkörpern umgeben. Man könnte diesen Teil der Harnröhre seiner Doppelfunktion entsprechend

[1]) *G. Walker:* John Hopkins hospit. bull. **21**. Nr. 231 (1910). — *L. Camus* u. *E. Gley:* C. r. de la soc. de biol. **84**. 250 (1921); **87**. 207, 320 (1922).

Samen-Harn-Kanal nennen, denn durch ihn fließt Harn und unter besonderen Verhältnissen Samen.

Das Schwellkörpersystem besteht aus den paarigen, dorsal liegenden Corpora cavernosa penis und dem unpaaren, in die an der Unterseite der eben genannten befindlichen Rinne eingepaßten Corpus cavernosum urethrae. Alle drei Schwellkörper haben einen ähnlichen Bau, doch sind an der Versteifung des Gliedes im wesentlichen nur die Corpora cavernosa penis beteiligt. Sie kommt dadurch zustande, daß arterielles Blut in großer Menge in vorhandene große und kleinere Lakunen einströmt, und zugleich der Abfluß in Venen fast vollständig abgedrosselt wird. Dazu kommt, daß jeder Schwellkörper von einer unnachgiebigen, aus kollagenem Bindegewebe aufgebauten Membran, Tunica albuginea, umgeben ist. Infolgedessen entsteht im Innern des Schwammgewebes ein mit dem Zufließen arteriellen Blutes ansteigender Druck. Er bewirkt, daß sich die Erektion ausbildet.

Abb. 84.



Modell einer Vene mit Trichtereinsatz des Corpus cavernosum penis. Mann von 22 Jahren.

↑ = Richtung des Blutstromes.
tr = Trichter (außerhalb des Schwellkörpers).
vc = Venen aus den kleinen Randkavernen.
t = Tunica albuginea.
Entnommen: *Franz Kiss*, Z. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **61**. 454 (1921).

Zugeführt wird das Blut durch Äste der Arteria profunda penis (Ast der Art. penis). Es strömt in die zahlreichen, mit Endothel ausgekleideten Hohlräume der Schwellkörper ein. Sie bilden eine direkte Fortsetzung der Blutgefäße. Der Abfluß des Blutes erfolgt direkt aus den peripheren Lakunen, doch werden diese in dem Maße, wie das Schwammgewebe durch den Blutzufluß sich ausdehnt, mehr und mehr zusammengedrückt. Wir haben hier die Eigentümlichkeit, daß zwischen Arterien und Venen kein Kapillarsystem eingeschaltet ist, vielmehr setzen sich die Arterien unter starker Eiweiterung ihres Lumens in die Kavernen fort, und aus solchen der Peripherie gehen die Venen hervor. Es findet sich somit an dieser Stelle des Körpers eine arteriovenöse Anastomose.

Wie erfolgt nun die Erschlaffung[1])? Sie ist nur denkbar, wenn ein Abfließen von Blut möglich ist. In der Tat beginnt eine größere Vene in den zentralen Kavernen. Sie nimmt auf ihrem Wege Blut aus Venen aus der Randschicht kleinerer Kavernen auf, sobald der auf diesen lastende Druck nachläßt. Diese große Vene hat eine ganz eigenartige Einrichtung (vgl. Abb. 84)[1]). Es findet sich in ihr ein starrer Trichtereinsatz aus straffem Bindegewebe. Er besitzt eine nur kleine Öffnung, die einen feinen Blutstrahl hindurchtreten läßt. Die erwähnte, zentral beginnende Vene entlastet, sobald der Blutzufluß durch die Arterien nachläßt, den Druck inner-

[1]) Vgl. die ausführliche, mit viel Literaturangaben versehene Arbeit von *Franz Kiss:* Z. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. **61**. 454 (1921).

halb der Corpora cavernosa penis ganz allmählich. Bald können sich auch die, aus den an der Peripherie befindlichen kleinen Kavernen hervorgehenden Venen an der Fortleitung von Blut beteiligen. Mehr und mehr geht der Penis wieder in den schlaffen Zustand über. Wir haben in der eben besprochenen Einrichtung eine ganz besondere Verwendung des Blutes vor uns. Es dient in den Lakunen nicht oder doch nur nebenbei der Ernährung — für diesen Zweck finden sich besondere Gefäße mit Kapillargebieten —, in der Hauptsache wird es verwendet, um durch Drucksteigerung ein schlaffes, weiches Gewebe in einen voluminösen, harten Zustand überzuführen.

Wie kommt es aber nun, daß das arterielle Blut nicht immer das Schwammgewebe erfüllt? Im schlaffen Zustand des Penis ist dieses durch die reichlich vorhandene, glatte Muskulatur verschlossen. Sie ist längs und quer zur Länge des Penisschaftes angeordnet. Bei der Erektion läßt der Tonus dieser Muskulatur nach, und damit ist der Weg zu den Kavernen frei gegeben. Erwähnt sei noch, daß in der Pars cavernosa urethrae während der Erektion keine Unterbrechung des Kreislaufes statthat, indem keine Absperrung des Abflusses des Blutes vorhanden ist.

Den Veränderungen des Umfanges des Penis sind seine Haut, seine Blutgefäße usw. angepaßt. Die erstere ist dünn und dehnbar. Die letzteren zeigen beim schlaffen Glied zum Teil einen stark gewellten Verlauf (Artt. helicinae). Erwähnt sei noch, daß die im Inneren des Vorhautsackes befindliche Haut eine Art von Talgdrüsen, Glandulae sebaceae, besitzt, die ein eigenartig riechendes, weißliches Sekret, Smegma präputii genannt, abgeben.

Der weibliche Organismus besitzt in der Klitoris ein dem dorsalen Teil des Penis entwicklungsgeschichtlich entsprechendes Organ. Es besitzt den gleichen Bau wie dieser, d. h. es umfaßt zwei Schwellkörper. Sie bedingen die Erektion der Klitoris.

Außerordentlich reich ist die Versorgung des Penis und der Klitoris mit Nervenbahnen. Von in besonderer Weise ausgebildeten Perzeptionsorganen[1]) verlaufen Bahnen (N. pudendus [Plexus lumbo sacralis]) zentripetal und vermitteln das Gefühl der Wollust. Die motorische Innervation, die den Akt der Erektion leitet, wird von sympathischen und parasympathischen Fasern herbeigeführt. Die ersteren stammen aus dem Plexus hypogastricus, die letzteren sind Äste des 1. bis 3. Sakralnerven (N. erigens s. pelvicus). Wie schon S. 362 erwähnt, ist der Vorgang der Erektion ein reflektorisch bedingter. Die zentripetale Leitung kann von Sinnesorganen der Haut der Genitalorgane ausgehen oder aber von anderen Stellen (gefüllte Harnblase, Füllung des Mastdarmes, gefüllter Samenstrang). Das Zentrum für die Umschaltung der zentripetal geleiteten Reize auf zentrifugal leitende, motorische Bahnen befindet sich im untersten Teil des Rückenmarkes[2]). Dieses wichtige Reflexzentrum, Centrum genito-spinale, beherrscht nicht nur die Erektion, sondern auch die Ejakulation. Sie erfolgt nach mechanischer Reizung der Penishaut und insbesondere der Glans penis. Kommt es zur Auslösung des Reflexvorganges in seinem zentrifugal gerichteten Teil, dann vollziehen sich alle jene S. 362 geschilderten

[1]) Vgl. hierzu *D. Ohmori:* Z. f. Anat. und Entwicklungsgesch. **70**. 347 (1924). — [2]) *F. Goltz: Pflügers* Arch. **7**. 582 (1873).

Vorgänge, die das Sperma unmittelbar vor die Eingangspforte des Uterus schleudern. Das Centrum genito-spinale, das auch die in den peripheren Anteilen der weiblichen Geschlechtsapparate sich abspielenden Vorgänge beherrscht, wird in der Hauptsache von Reizen in Erregung versetzt, die von höher gelegenen Teilen des Nervensystems ihm zugeleitet werden. Die einzelnen Sinnesorgane und vor allem das Seh- und Geruchsorgan können Anlaß zur Vermittlung von Reizen geben. Beim Menschen liegen die Verhältnisse ohne Zweifel ganz besonders kompliziert, weil bei ihm zahlreiche Vorstellungskomplexe mit den Funktionen des Genitalapparates verknüpft sind. Das Tier ist zur Zeit der Brunst ganz von diesen beherrscht. Der Trieb zur Fortpflanzung drängt alle anderen Funktionen des Organismus in den Hintergrund. Im Brunstzustand vergißt das Tier die Gefahren. Bei Fröschen konnten z. B. während der Paarung an Männchen eingreifende Operationen am Körper vorgenommen werden, ohne daß die Umklammerung aufgegeben wurde. Beim Menschen ist dieser periodisch wechselnde Trieb, wenigstens beim Manne, nicht vorhanden. Der Geschlechtstrieb beginnt mit der Pubertät zu erwachen und überdauert beim Weibe das Aussetzen der Ovulation. Beim Manne kann er sich bis in das höchste Lebensalter erhalten. Der Verlust der Geschlechtsdrüsen braucht ihn nicht zum Erlöschen zu bringen. Die mit dem Geschlechtsleben verknüpften Vorstellungskomplexe vermögen an und für sich dem spinalen Reflexzentrum Reize zuzuführen und Erektion und Ejakulationsvorgang — auch ohne Sekret der Hoden und Nebenhoden — zu bewirken. Es ist verständlich, daß der so außerordentlich komplizierte Vorgang, der zur Übermittlung des Spermas aus dem männlichen Geschlechtsapparat in den weiblichen erforderlich ist, an mannigfaltigen Stellen gestört sein kann.

Wir haben Nebenhoden, Samenblasen und Prostata als sezernierende Organe kennen gelernt und früher schon wiederholt darauf hingewiesen, daß ihre Entwicklung in engem Zusammenhang mit der Funktion der Keimdrüsen steht[1]) — das läßt sich besonders schön bei Tieren erkennen, bei denen in Perioden der Hoden zu gewaltiger Entwicklung kommt, um dann wieder in den Ruhezustand unter umfassenden Rückbildungsvorgängen zurückzugehen[2]). Es ist auch bei den genannten Organen die Frage aufgetaucht, ob sie nicht außer der sekretorischen noch eine inkretorische Funktion besitzen. Es liegen hierüber zahlreiche Vermutungen vor, ohne daß es jedoch geglückt wäre, eindeutige Beweise zu erbringen, nämlich Feststellung charakteristischer Ausfallserscheinungen nach Wegnahme der Organe und Beseitigung von solchen, nach erfolgter Transplantation bzw. enteraler oder parenteraler Zufuhr von aus ihnen gewonnenen Produkten[3]).

Der Sekretionsvorgang der Keimdrüsen beider Geschlechter, auf der einen Seite die Aussendung eines reifen Eies und auf der anderen eines

---

[1]) Vgl. u. a. besonders über den Zusammenhang von Hoden und Prostata: *B. Hada* u. *A. Götzl:* Prager med. Wochenschr. Nr. 32 (1914). — *E. Gley* u. *A. Pézard:* Archiv. internat. de physiol. **16**. 363 (1921). — *G. Amantea:* Archiv. di farmacol. sperim. e science aff. **32**. 167 (1921). — [2]) Vgl. z. B.: *Hans Reichel:* Anat. Anzeiger. **54**. 179 (1921). — [3]) Nach *G. Bogoslavsky* u. *N. Korentchevsky* [C. r. de la soc. de biol. **83**. 718 (1920)] soll die Prostata den Gesamtstoffwechsel beeinflussen. — *J. D. Macht* [J. of urol. **4**. 115 (1920)] gibt an, daß Verfütterung von Prostata Einfluß auf Wachstum und Entwicklung von Kaulquappen habe. Prostatagewebe von Stieren erwies sich als wirkungsvoller als solches von Ochsen.

wohl ausgerüsteten Samenfadens, steht, wie schon hervorgehoben, im Dienste der Erhaltung der Art. Das Einzelindividuum wächst in gewissem Sinne über sich selbst hinaus. Es geht aus der Vereinigung der Eizelle mit einem Samenfaden ein neuer Organismus hervor, der Eigenschaften beider Eltern in sich vereinigt. Wir sehen, wie die befruchtete Eizelle sich teilt. Der ganze Vorgang ist von morphologischen Gesichtspunkten aus in einer Weise durchleuchtet worden, der Bewunderung erweckt. Nicht nur ist es durch immer weitere Verfeinerung der Methodik und Heranziehung eines gewaltigen Materiales geglückt, immer feinere Einzelheiten der Zellteilung und vor allen Dingen des Verhaltens der Kernsubstanz zu erkennen, sondern auch die gedankliche Durchdringung der Fülle von Beobachtungen hat neue Bahnen zu neuen Fragestellungen geschaffen. Ist auch eine ganze Reihe von rein biologischen Feststellungen vorhanden, so liegt doch das Schwergewicht der ganzen Forschung auf diesem Gebiete auf morphologischer Seite. In hoffentlich nicht zu ferner Zukunft wird ohne Zweifel die physiologische Forschung mit ihren besonderen Methoden und insbesondere denen der physiologischen Chemie die zahlreichen Befunde der morphologischen Durchdringung der ganzen Probleme vertiefen und erweitern. Nirgends sind wir überragenden Stoffwechselvorgängen in vieler Beziehung so nahe gerückt, wie gerade bei der Zellvermehrung. Wir sehen vor uns sich zahlreiche Umsetzungen abspielen. Für uns bedeutet die Mitose mit all ihren Einzelvorgängen, der eigenartigen Anordnung der Schleifen usw. nicht nur ein morphologisches Geschehen, sondern darüber hinaus ein Problem der Wirkung physikalischer Kräfte und der chemischen Umsetzung. Zugleich erkennen wir, wie sehr wir, trotz weiten Vordringens in der Erkenntnis der Zusammensetzung der in Frage kommenden Verbindungen, insbesondere der Proteine und Nukleinsäuren, noch von der Erfassung der vor unseren Augen sich abspielenden Vorgänge entfernt sind. Die gewaltigen Lücken, die sich in unserem Wissen auftun, sind vielfach mit Worten überdeckt worden. Was bedeutet der Begriff Selbstdifferenzierung, Selbststeuerung usw.! Wir wollen damit sagen, daß in jeder Zelle Kräfte wirksam sind, die ohne unser Zutun die mannigfaltigsten Vorgänge im Zellstoffwechsel regeln. Dabei müssen wir uns vollkommen klar darüber bleiben, daß mit einer solchen Feststellung im Grunde genommen wenig gewonnen ist. Manche Forscher verneinen jeden Zweckgedanken und verpönen jeden Ausdruck, der in irgend einer Form an teleologische Vorstellungen antönen könnte. Gewiß darf der Forscher keiner Fragestellung ausweichen und vor keinen Schwierigkeiten zurückschrecken, gewiß soll er sich nicht mit der Annahme unbekannter Kräfte, die in Zellen wirksam sein könnten, abfinden. Ebensowenig ist jedoch damit der Forschung gedient, wenn durch Prägung von Worten und Begriffen der Anschein erweckt wird, als könnten wir die Zellvorgänge und das Geschehen in unserem Organismus restlos durch die uns bekannten Gesetze, die in der unbelebten Natur wirksam sind, erklären. Diese selbst gibt uns noch viele Rätsel auf! Niemand weiß, ob nicht auch in ihr noch Kräfte vorhanden sind, die bis jetzt unserer Beobachtung entgangen sind. Vergessen wir nie, daß alles das, was wir in der Natur erkennen, in letzter Linie mittels unserer Sinnesorgane festgestellt wird. Nicht für alle in der Natur vor sich gehenden Vorgänge besitzen wir solche. So sind Magnetismus und Elektrizität indirekt mittels unserer Sinnesorgane erkannt worden.

Jahrtausende sind vergangen, ohne daß dem Menschen zum Bewußtsein kam, daß solche Kräfte in der Natur vorhanden sind. Wir können nicht aus uns heraus! Wir deuten die Beobachtungen so, wie wir sie im Zusammenhang mit anderen Dingen verstehen können. Wir sind vom Stande der Wissenschaft und den vorhandenen Vorstellungskreisen abhängig. Nur von Zeit zu Zeit springt ein Forscher aus dem gerade eingefahrenen Geleise. Er wird in der Regel mit seinen Ansichten verkannt, bis dann nach oft sehr langer Zeit der von ihm angegebene Weg allgemein betreten wird, um mit dem Fortschreiten des Wissens wieder abgeändert und neu angelegt zu werden. Wohl nichts zwingt uns so sehr zur Bescheidenheit, wie das Forschen in der Natur. Wundervoll sind die Fortschritte! Beneidenswert ist der Forscher, der Einblick in die Geheimnisse der Natur tun darf! Er lebt ein Leben, das ihn über alle Kümmernisse des Alltags weit hinausführt. Ihn läßt das gewaltig große Feld, in das die Forschung noch keine tatsächlichen Befunde einzeichnen konnte, nicht verzagen. Ihn stört das fast verwirrend große und mannigfaltige Gerüstwerk der Theorien und Hypothesen, das Forschergeist weit in unbekannte Lande hineingebaut hat, nicht. Er erkennt diese als solche, und vor allem wertet er sie als solche. Für ihn ist eine gesicherte Beobachtung unendlich viel wertvoller, als eine noch so geistreich erdachte Hypothese, ja er fürchtet sie zum Teil, weil sie, je plausibler sie erscheint, umsomehr die Forschung auf lange Zeit hinaus von der richtigen Bahn ablenken kann. Auch der Forscher oder besser gesagt, gerade er darf und muß das gewaltige Wunder der Natur als solches anerkennen. Es begeistert ihn zu immer neuem Vordringen in noch unbekanntes Land.

Wir haben bereits S. 359 erwähnt, daß nach dem Eindringen des Samenfadens in die Eizelle eine Rückbildung seines Kerns erfolgt. Mit dessen Verschmelzung (Amphimixis) mit dem Kern der Eizelle ist der Befruchtungsvorgang vollzogen. Bald setzt die Teilung der Eizelle ein. Ihr gehen sehr gut verfolgte Veränderungen der Kernsubstanz voraus. Es kommt zur Bildung von fadenartigen Gebilden, die in Schleifen zerfallen. Es bilden sich die Chromosomen aus. Ihre Anzahl ist für die Zellen jeder Tierart festgelegt. Es fesselt unser Interesse im höchsten Maße, daß der Samenfaden nur die Hälfte von der ursprünglichen Chromatinsubstanz mitführt, die andere ist während der Spermiogenese abgegeben worden. Auch die Eizelle verringert ihren Bestand an Chromosomen um die Hälfte (entweder während der Reifung oder kurz vor oder nach dem Eintritt des Samenfadens), so daß bei der Vereinigung von männlichem und weiblichem Kern in der Eizelle ein Kern entsteht, der trotz der Vereinigung von zwei Zellen nicht eine doppelte Chromosomenzahl in sich birgt, sondern nur die einfache. Was bedeutet nun dieser ganze Vorgang? Weshalb ordnen sich die Chromosomen vor der Zellteilung so eigenartig an? Was bedeuten die hervortretenden Zentrosomen mit der eigenartigen Anordnung protoplasmatischer Gebilde? Welche Kräfte sind es, die jeden Teil in der Zelle in eine ganz bestimmte Stellung zwingen? Wir können diese Fragen nicht bestimmt beantworten. Wir wissen, daß der Stoffwechsel der Eizelle im Augenblick der Befruchtung in die Höhe geht. Der Sauerstoffverbrauch steigt an, und die Kohlensäureausscheidung nimmt zu[1]). Diese Steigerung des Stoffumsatzes in der Zelle spiegelt sich

[1]) *O. Warburg:* Z. f. physiol. Chemie. **57**. 1 (1908); **60**. 443 (1909); **66**. 305 (1910).

im Energieumsatz wieder. Dieser Umstand zeigt uns, daß den morphologisch sichtbaren Veränderungen in der befruchteten Zelle solche des Stoffwechsels entsprechen. Es vollziehen sich ohne Zweifel mannigfache chemische und physikalische Vorgänge. Es bilden sich neue Oberflächen mit ihren besonderen Eigenschaften aus. Fermente treten in Tätigkeit.

Es ist von größtem Interesse für die Bedeutung der am Aufbau des Samenfadens beteiligten Anteile der Samenzelle, aus der er hervorgegangen ist (vgl. S. 333), daß Teile des Kopfes genügen, um die Eientwicklung in allen Stadien in der charakteristischen Weise ablaufen zu lassen. Diese Feststellung wurde, wie folgt, gemacht[1]). Es wurden Eier in dem Augenblick, in dem Samenfäden sich anschickten in sie einzudringen, zentrifugiert. Es gelang so, Samenfäden an verschiedenen Teilen des Kopfes abzubrechen. Es ist ferner sehr wichtig, daß Röntgenstrahlen in erster Linie die Kernsubstanz verändern. Es gelingt im Spermafaden und in der Eizelle den Kern bzw. die Kernsubstanz durch sie so zu schädigen, daß die Vereinigung des männlichen mit dem weiblichen Kern in der Eizelle unterbleibt[2]). Es wurden z. B. Samenfäden, die Röntgenstrahlen ausgesetzt waren, auf Eizellen einwirken gelassen, die sich in normalem Zustande befanden. Diese behielten ihren „Halbkern“ (vgl. hierzu S. 369) bei und entwickelten sich genau so, wie wenn ein normaler Samenfaden eingedrungen wäre, nur zeigten sich ausschließlich mütterliche Merkmale. Umgekehrt wurde auch die Eizelle durch Röntgenstrahlen geschädigt und mit normalen Samenfäden zusammengebracht. Der männliche „Halbkern“ blieb für sich und war allein maßgebend für die weitere Entwicklung. Erwähnt sei noch, daß es geglückt ist, auch ohne Eikern eine Furchung der Eizelle herbeizuführen[3]).

Kann nur der Samenfaden die ruhende, einen nur geringen Stoffwechsel aufweisende Eizelle in den lebhaft tätigen Zustand überführen? Ist sein Eintritt es, der alle jene Vorgänge ins Rollen bringt, die nun zwangsläufig bis zum fertigen Organismus und darüber hinaus bis zum Tode des erzeugten Individuums die mannigfachen morphologischen, chemischen und physikalischen Umwandlungen beherrschen? An und für sich kann man sich gut vorstellen, daß der Samenfaden ein Agens mit sich führt, das einen Reiz auf die Eizelle ausübt und damit den Anstoß zum Ablauf der Entwicklungsvorgänge abgibt. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß diese mittels anderer Eingriffe ohne Anwesenheit von Samenfäden in Gang gebracht werden können. Man spricht in diesem Falle von einer parthenogenetischen Entwicklung. So konnte durch Bürsten von unbefruchteten Eiern von Bombyx mori[4]), durch Schütteln von solchen von Asterias die Entwicklung angeregt werden. Ferner glückte es durch Anstechen von Frosch- und Kröteneiern eine sehr weitgehende Zellteilung und Organisation herbeizuführen[5, 6]). Temperatureinflüsse wirken bei Eiern

---

[1]) *F. R. Lillie:* J. of experim. zool. **12** (1912). — [2]) *O. Hertwig:* Arch. f. mikrosk. Anat. **77**. 97 (1911). — *G. Hertwig:* Ebenda. **77**. 165 (1911); **81**. (1913) — *P. Hertwig:* Ebenda. **77**. 301 (1913); **87** (1916). — [3]) *V. Jollos* u. *T. Péterfi:* Biol. Zbl. **43**. 286 (1923). — [4]) *A. Tichomirow:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 35 (1884); Biol. Zbl. **10**. 425 (1890/91); Zool. Anzeig. **25**. 386 (1899). — [5, 6]) *E. Bataillon:* Arch. f. Entwicklungsmech. **18**. 17 (1904); C. r. de l'acad. des sc. **150**. 996 (1910); **152**. 920, 1120, 1271 (1911). — Sehr interessant ist, daß Spuren von Blut, Lymphe, inaktivierten Samenfäden die Entwicklungsanregung beim Eistich stark beeinflussen und ihn be-

von Echinodermen im gleichen Sinne. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, daß z. B. Seeigeleier sich zu furchen beginnen, wenn man den osmotischen Druck des Meerwassers vorübergehend z. B. durch Zusatz eines Elektrolyten oder auch eines Nichtleiters erhöht [1]). Dabei nimmt jedoch die Entwicklung einen anormalen Verlauf [2]). Sie wird in richtigen Bahnen erhalten, wenn man bewirkt, daß die Eizelle sich mit einer Befruchtungsmembran umgibt. Dies wird erreicht, wenn man dem Meerwasser Stoffe hinzufügt, die die Zelle bei genügend langer Einwirkung auflösen würden. Solche Produkte sind z. B. freie Fettsäuren, gallensaure Salze, Saponin, artfremdes Serum, Benzol, Chloroform, Äther usw. Es tritt, wenn die Eier rechtzeitig aus der Lösung des Mediums, das vollständige Zytolyse herbeiführen würde, herausgenommen, für kurze Zeit in eine hypertonische Lösung übertragen und dann in Meerwasser übergeführt werden, nicht nur eine regelmäßige Furchung und Entwicklung ein, vielmehr geht diese nunmehr recht weit, ja bei Seeigeln sind fast ganz ausgebildete Organismen zur Beobachtung gekommen [3]). Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß die die Membranbildung anregenden Stoffe, die in der Oberfläche des Eies eine Zytolyse herbeiführen, eine geringe Oberflächenspannung besitzen [4]). Erwähnt sei noch, daß es gelungen ist, aus Serum und aus Seeigelsperma ein Produkt abzuscheiden, das gleichfalls die Membranbildung anregt (Oocytin genannt) [5]). Seine Natur ist bis jetzt unaufgeklärt geblieben.

Die erwähnten Feststellungen [6]) zeigen, daß zur Einleitung und Fortführung der Entwicklung von reifen Eizellen — es gilt dies sowohl für wirbellose Tiere als auch für Wirbeltiere [7]) — das Spermatozoon nicht erforderlich ist. Es gelingt unter geeigneten Bedingungen auch ohne es, die Befruchtungsmembran hervorzurufen und den Teilungsvorgang in Gang zu bringen. Nun dürfte unter normalen Verhältnissen der eingedrungene Samenfaden ohne Zweifel in gleicher oder doch ähnlicher Weise wirksam sein, wie die oben erwähnten Stoffe, d. h. es müssen Produkte mit ihm in die Eizelle gelangen oder infolge seiner Anwesenheit in ihr sich bilden, die zur Ausbildung der Befruchtungsmembran führen. Ferner muß durch besondere Vorgänge, die in noch unbekannterweise mit der

---

deutend erfolgreicher gestalten. Vgl. *E. Bataillon:* C. r. de l'acad. des sc. **152** (1911). — *M. Herlant:* Arch. de biol. **28.** (1913). — *H. Voss:* Arch. f. Entwicklungsmech. **52/97.** 616 (1923), vgl. auch **98.** 121 (1923). — *Bogucki:* C. r. de la soc. de biol. **89.** 1356 (1923). — [1]) *Herbst:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **7.** 486 (1898); **11.** 617 (1901); **17.** 308 (1904). — *Jacques Loeb:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **7.** 631 (1898); *Pflügers* Arch. **104.** 325 (1904); **118.** 181 (1907). — Vgl. die weiteren bahnbrechenden Arbeiten von *J. Loeb* bei *E. Godlewski:* Physiologie der Zeugung, im Handbuch der vergleichenden Physiologie (herausgegeben von *Hans Winterstein*). Gustav Fischer, Jena. **3.** 2. Hälfte 1910/14. — [2]) Vgl. hierzu *E. B. Wilson:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **16.** 411 (1903). — *A. Petrunkewitsch:* Zool. Jahrb. Festschrift f. *Weismann.* Suppl. **7.** (1904). — *Th. Boveri:* Das Problem der Befruchtung. Gustav Fischer, Jena 1902. — [3]) *Jacques Loeb:* Univers. of Calif. Publ. Physiol. **1.** 1, 39 (1903); **2.** 5 (1905); **3.** 61 (1907); *Pflügers* Arch. **118.** 1, 36 (1907); **122.** 196 (1908). — [4]) *L. V. Heilbrunn:* Biol. Bullet. **24** (1913). — [5]) *B. Robertson:* J. of biol. chem. **11.** 339 (1912); **12.** 163 (1912). — [6]) Vgl. auch *Delage:* Arch. de zool. expérim. et géner. (4). **7.** 445 (1909). — *C. Shearer* u. *D. J. Lloyd:* Quart. J. of microscop. scienc. **58.** 523 (1912). — [7]) Auch bei Säugetieren sind unbefruchtete Eizellen in Furchung begriffen angetroffen worden, und auch experimentell hat man mit Erfolg die Entwicklung angeregt. Vgl. *J. Nowak* u. *K. Eisinger:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **98.** 10 (1923).

Anwesenheit des Samenfadens in der reifen Eizelle verknüpft sind, der gesamte Stoffwechsel gesteigert werden. Mit ihm stehen die Verwandlung des Kerns in Chromosomen und die darauf folgenden Veränderungen, die aus einer Zelle zwei und aus diesen durch weitere Teilung jeder Einzelzelle vier usw. Zellen hervorgehen lassen, in engstem Zusammenhang.

Es ist naheliegend, die Bildung der Befruchtungsmembran mit Zustandsänderungen von kolloiden Teilchen der Oberflächenschicht der Eizelle in Zusammenhang zu bringen und damit die Vorstellung zu verknüpfen, daß mit diesem automatisch eine ganze Reihe von Vorgängen im Protoplasma und in der Kernsubstanz ins Rollen kommen. Eine Zustandsänderung bedeutet außerordentlich viel! Die unbefruchtete reife Eizelle stellt in ihrer Gesamtheit einen bestimmten Zustand dar. Sie enthält eine Summe von Stoffen, die alle in Beziehung zu einander stehen und in ihrem besonderen physikalischen Zustand sich gegenseitig bedingen. Es sind Oberflächen- und Volumenkräfte in bestimmter Größe wirksam. In den vorhandenen Oberflächen sind Stoffe angereichert. Es finden sich bestimmte Beziehungen zwischen der elektrischen Ladung der verschiedenartigen Ionen und derjenigen der kolloiden Teilchen. Die Ionen befinden sich sich in einem bestimmten Gleichgewicht zu einander und sind in ihren Beziehungen zu den übrigen Zellinhaltsstoffen in feinster Weise abgestimmt. Es vollziehen sich beständig in bestimmtem Umfang und in bestimmten Bahnen Stoffwechselvorgänge. Die Eizelle lebt! In sie hinein gelangt nun ein Samenfaden. Er bringt in Spuren neue Stoffe mit sich. Sie genügen, um umwälzend auf die gesamte Konstellation der Zellinhaltsstoffe zu wirken. Es vollzieht sich die Bildung der Befruchtungsmembran. Es kommt zur Steigerung der Oxydationsvorgänge als Zeichen dafür, daß lebhafte Stoffwechselvorgänge einsetzen. Die Kernsubstanz tritt in größerer Menge in Erscheinung, ohne daß es zunächst offenbar zur Neubildung von solcher kommt[1]), vielmehr scheint im Eizell-Protoplasma Material zu ihrer Fertigstellung vorbereitet zu sein. Sie beginnt tief gehende Veränderungen zu zeigen. Im Protoplasma tritt nach einiger Zeit eine eigenartige, strahlenförmige Anordnung bestimmter seiner Anteile auf, kurz und gut, es rollt der ganze Entwicklungsvorgang in festgelegten Bahnen ab. Was nun eigentlich in letzter Linie den Anstoß zur Entwicklung gibt, ist schwer zu sagen. Die Versuche über die künstliche Hervorrufung des Entwicklungsvorganges zeigen uns nur, daß es möglich ist, durch, wie es scheint, recht verschiedenartige Maßnahmen das gleiche zu erreichen. Ist nun der „Entwicklungsreiz" dennoch etwas spezifisches? Diese Frage ließe sich beantworten, wenn die Ursache der Entwicklungsanregung und der Anstoß dazu sich trennen ließen. Wir können einen an einem Faden aufgehängten Stein zum Fallen bringen, indem wir diesen durchschneiden. Wir können ihn aber auch mit einer Kanonenkugel in seiner Kontinuität stören! Nicht die Beseitigung der Befestigung ist die Ursache, daß der Stein fällt! Es ist selbstverständlich von elementarster Bedeutung, herauszubekommen, ob Eingriffe, wie das Bürsten von Eiern, die Änderung des osmotischen Druckes, das Einwirkenlassen von Stoffen mit geringer Oberflächenwirkung usw., im Sinne eines Anstoßes wirken, d. h. einen bestimmten Zustand in

---

[1]) *E. Masing:* Z. f. physiol. Chemie. **67**. 161 (1910). — *E. Godlewski:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **26** (1908). — *O. Köhler:* Arch. f. Zellforschung. 8 (1912).

der Eizelle beseitigen, der bis dahin diese in bestimmten Bahnen des Stoffwechsels festhielt, oder ob der Einfluß jener Produkte als Ursache der Entwicklung zu betrachten ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie alle nur den Anstoß dazu abgeben.

Man hat an verschiedene Möglichkeiten des Einflusses jener Bedingungen gedacht, die die Entwicklung ins Rollen bringen. Es könnte z. B. die Oberflächenschicht, indem sie ihren Zustand ändert, Stoffe, die sie bis dahin festgehalten hat, abgeben. Es fände so in gewissem Sinne eine Endokretion statt. Endokrete wären es, die nunmehr ähnlich, wie Inkretstoffe, in der Eizelle bestimmte Wirkungen entfalten würden. Ferner hat man an eine veränderte Durchlässigkeit der Eizelloberflächenschicht gedacht[1]). Sie soll durch die Bildung der Befruchtungsmembran vergrößert werden. Es könnten Stoffe aus der Zelle auswandern, die bisher die Entwicklung hemmten, oder solche einwandern, die diese anregen[2]).

Unwillkürlich denken wir bei den umfassenden Stoffumsetzungen und den sich anschließenden Wachstumsvorgängen an Fermente und ihre Wirkungen. Wir wissen, daß sie nur unter ganz bestimmten Bedingungen ihren Einfluß entfalten können. Wir erinnern uns an den inaktiven und aktiven Zustand der Fermente[3]) und können uns ganz gut vorstellen, daß eine auch nur ganz geringfügige Veränderung der Reaktion in der Eizelle oder eine Verschiebung im Mengenverhältnis bestimmter Ionen usw. in der ruhenden Eizelle vorhandene zunächst im inaktiven Zustand befindliche Fermente zur Wirkung bringen kann. Wir denken ferner an Stoffe, die imstande sind z. B. die Gärtätigkeit der Hefezelle ganz gewaltig anzutreiben[4]) und auch die Vermehrung von Zellen zu begünstigen. Es sei an jene Vitamine erinnert, die wir Wachstumsstoffe genannt haben und an jene Inkretstoffe, die im gleichen Sinne wirken, z. B. an Thyroxin, 3, 5-Dijodtyrosin, Verbindungen, die die Metamorphose von Kaulquappen schon in Spuren stark beschleunigen[5]). Die gewaltigen Wachstumsvorgänge, die bei der Entwicklungsanregung von reifen Eizellen eintreten, sind somit nicht unbedingt etwas ganz Eigenartiges, vielmehr kennen wir ähnliche Vorgänge, die unter dem Einfluß bestimmter Stoffe stehen. Wenn auch mit dieser Feststellung noch nicht viel gewonnen ist, so läßt sich doch aus ihr erkennen, in welcher Richtung die Forschung weiter schreiten muß. Es muß mit dem ganzen Rüstzeug der neueren Methodik der Erforschung des Zellgeschehens nach jenen Bedingungen geforscht werden, die in der Zelle sich einstellen, wenn die Befruchtung stattgefunden hat, bzw. die Entwicklung angeregt ist. In dieser Richtung sind auch jene Beobachtungen von größtem Interesse, die bei der Züchtung von gewissen Geweben im Reagenzglas gemacht worden sind. Ein Erfolg ist nur dann zu erzielen, wenn der Kulturflüssigkeit etwas Auszug aus embryonalem Gewebe beigegeben wird. Es sind ohne Zweifel einstweilen noch unbekannte Stoffe wirksam, die in Spuren ihren Einfluß geltend machen, sobald die erforderlichen Bedingungen geschaffen sind. Die Entwicklungserregung bedeutet ohne Zweifel deren Herstellung.

---

[1]) *R. S. Lillie:* Proceed. of the soc. for experim. biol. and med. (1909); Americ. J. of physiol. **24**. 14 (1909); **27**. 289 (1911). — [2]) Vgl. hierzu auch *Otto Glaser:* Biol. Bull. **43**. 68, 175 (1922); **44**. 79 (1923). — [3]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XV. — [4]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXII. — [5]) Vgl. S. 177.

Wir müssen uns vorläufig bescheiden! Es ist schon ein ganz gewaltiger Fortschritt, daß ein so wunderbarer Vorgang, wie die Entwicklung eines reifen Eies nach Eindringen eines Samenfadens auch ohne diesen zum Abrollen gebracht werden kann. Ferner sei noch als besonders bemerkenswert hinzugefügt, daß vielfach gezeigt werden konnte, daß Samenfäden einer fremden Art wohl die Bildung der Befruchtungsmembran anzuregen, jedoch nicht die Entwicklung der Zelle in Gang zu bringen vermögen[1]). Es scheint, daß der erstere Vorgang keiner so spezifisch eingestellter Stoffe bedarf, wie der letztere oder aber, was wahrscheinlicher ist, der fremde Samenfaden stört durch seine Anwesenheit das Zustandekommen der Furchungsvorgänge. Seine Zusammensetzung wirkt fremdartig.

Wir haben diese ganzen Probleme nur gestreift, um das Interesse für sie zu wecken und darzutun, daß, obwohl die physiologische Forschung auf diesem Gebiete mit der morphologischen bei weitem nicht Schritt gehalten hat, dennoch erfolgreiche Vorstöße vorliegen.

---

[1]) *J. Loeb:* Die chemische Entwicklungserregung. Berlin 1909. — *H. Kupelwieser* Biol. Zentralblatt **26**. 744 (1906).

Vorlesung 20.

Probleme der Vererbung. Die Mendelschen Spaltungsregeln.

Aus den Beobachtungen über Parthenogenese geht hervor, daß ein Organismus ohne Hinzutreten von Produkten des anderen Geschlechtes aus einer Eizelle hervorgehen kann. Selbstverständlich kann in diesem Falle das neu gebildete Individuum nur Eigenschaften aufweisen, die jener Organismus besitzt, von dem die Eizelle herstammt. In der Regel erfolgt nun in der ganzen Pflanzen- und Tierwelt, soweit Zweigeschlechtigkeit vorhanden ist, eine Vereinigung von Produkten des männlichen und weiblichen Organismus, d. h. von Samenfaden und Eizelle. Das aus dieser hervorgehende Individuum zeigt Erscheinungen, die uns erkennen lassen, daß der erstere nicht nur die Entwicklungsanregung mit all ihren Folgeerscheinungen bewirkt, sondern darüber hinaus an der Übertragung von bestimmten Eigenschaften, die dem Individuum eigen sind, das ihn hervorgebracht hat, beteiligt ist. Wir sprechen von Vererbung. Mütterliche und väterliche Eigenschaften treffen bei der Befruchtung zusammen. Der aus dem Samenfadenkern und dem Eikern hervorgehende Kern, dieses winzige Gebilde, vermittelt sie in gesetzmäßiger Weise. Jede aus der Teilung der Eizelle hervorgehende neue Zelle übernimmt von der „Grundzelle“ aus nicht nur bestimmtes Material, wie Kern und Protoplasma mit ihren Inhaltsstoffen, sondern auch bestimmte Artmerkmale und darüber hinaus solche individueller Natur, und zwar hervorgegangen aus Eigenschaften des väterlichen und mütterlichen Organismus. Jedes Individuum enthält in seinen Geschlechtszellen eine Summe von Eigenschaften, die von Generation zu Generation in bestimmter Weise sich festgelegt haben. Wir kommen auf diese hochbedeutsamen Feststellungen noch zurück.

Zunächst interessiert uns die Frage, wieso es kommt, daß eine befruchtete Eizelle bald ein männliches bald ein weibliches Individuum hervorgehen läßt. Gibt es Eizellen, in denen das zukünftige Geschlecht vorausbestimmt ist, oder sind „weibliche“ und „männliche“ Samenfäden zu unterscheiden, d. h. sind sie es, die geschlechtsbestimmend wirken? Die Entwicklungsgeschichte der Organismen und auch die des Menschen beweist, daß bei beiden Geschlechtern zunächst dieselben Anlagen zu finden sind. Man hat von einer indifferenten Geschlechtsanlage gesprochen. In der Tat finden wir beim Manne rudimentäre Organe, wie die *Morgagni*sche Hydatide, die Paradidymis, den Appendix epididymidis und den Uterus masculinus, die an jene gemeinsame Anlage erinnern. Umgekehrt bleiben beim Weibe Organe in der Entwicklung stehen, bzw. sie bilden sich zurück,

die beim Manne große Bedeutung erlangen: Epoophoron, Paroophoron und *Gartner*scher Kanal. Das große Problem ist nun, aus welchen Gründen aus der Keimdrüse im einen Falle ein Hoden, im anderen ein Eierstock hervorgeht. Es muß ohne Zweifel in der zunächst gemeinsamen Anlage irgend ein Faktor vorhanden sein, der ihre Entwicklung in bestimmter Richtung fördert und in anderer hemmt[1]).

Wegleitend in der Beantwortung der gestellten Frage nach jenem Faktor, der geschlechtsbestimmend wirkt, sind Versuche von *Correns*[2]) geworden, die er an der Pflanze Bryonia alba und dioica, der Zaunrübe, angestellt hat. Beide Arten besitzen getrennt geschlechtige Blüten. Bei der ersteren (alba) bildet der gleiche Sproß zunächst Doldentrauben mit männlichen Blüten und darauf solche mit weiblichen. Die Pflanze ist somit einhäusig (monoezisch). Bei der anderen Art (Bryonia dioica) haben wir, wie ihr Name schon besagt, Pflanzen mit nur männlichen und solche mit nur weiblichen Blüten. Sie ist zweihäusig (dioezisch). *Correns* stellte nun folgendes fest: Befruchtete er Blütenstände einer weiblichen Pflanze der Bryonia dioica mit Pollen der B. alba (einhäusig!), dann entstanden ausschließlich weibliche Pflanzen (und zwar Bastarde). Wurden Blüten des weiblichen Stockes von B. dioica mit Pollen eines männlichen Stockes derselben Art bestäubt, dann gingen 50% weibliche und 50% männliche Individuen aus der Vereinigung der beiden Geschlechtszellen hervor (alle natürlich Bryonia dioica). Das gleiche Ergebnis wurde erhalten, als Blütenstände aus dem weiblichen Abschnitt eines Triebes von Bryonia alba mit Pollen von B. dioica bestäubt wurde, nur gingen natürlich in diesem Falle aus der Kreuzung Bastarde hervor. Endlich wurde Bryonia alba mit eigenem Pollen bestäubt. Es entstanden 100% einhäusige Pflanzen, und zwar selbstverständlich ausschließlich Bryonia alba. *Correns* schließt aus diesen Beobachtungen u. a., daß die Keimzellen eine bestimmte Geschlechtstendenz besitzen, und zwar ist diese bei allen weiblichen die, wieder weibliche Nachkommen zu liefern. Bei den männlichen Keimzellen dagegen hat nur die Hälfte die Tendenz, weibliche Nachkommen zu geben, die andere Hälfte ergibt männliche. Die endgültige Entscheidung über das Geschlecht der Nachkommen fällt erst beim Zusammentritt der beiden Keimzellen. Vereinigt sich eine weibliche Keimzelle mit einer männlichen, die die gleiche Tendenz in der Erteilung des Geschlechtes hat — also „weiblich" eingestellt ist —, so kommt es zur Ausbildung von weiblichen Nachkommen. Haben die Keimzellen eine ungleiche Tendenz, dann behält die männliche die Oberhand. Es entsteht ein männliches Individuum.

Wir sind absichtlich etwas ausführlicher auf diese interessanten Feststellungen eingegangen und haben den Rahmen unserer Darstellung über den Kreis der Tiere hinausgespannt, weil gerade bei den Problemen der Vererbung am allerwenigsten Grenzen in der Organismenreihe vorhanden sind. Denkbar ist es freilich, daß das, was für die Zaunrübe gilt, nicht auch für andere Arten von Organismen Geltung haben muß. Es sind jedoch Beobachtungen bekannt geworden, die zeigen, daß vieles dafür spricht, daß die erwähnten Feststellungen allgemeinere Bedeutung haben.

---

[1]) Vgl. weitere Literatur zu diesem Problem bei *Paul Kammerer:* Ursprung der Geschlechtsunterschiede. Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung. 5. 1 (1912). — [2]) *C. Correns:* Die Bestimmung und Vererbung des Geschlechtes. Gebr. Bornträger, Berlin 1907.

Auf alle Fälle gehört die Entstehung eines bestimmten Geschlechtes zu jenen Erscheinungen, für die wir annehmen dürfen, daß in den Keimzellen eine bestimmte Anlage zur Entwicklung bestimmter Eigenschaften vorhanden ist. Man nennt den Inbegriff aller in beiden Geschlechtszellen — bzw. in der aus ihrer Vereinigung hervorgehenden Zelle — anwesenden Anlagen zu Eigenschaften, die sich als erblich erweisen, Genotypus und stellt diesem Begriff den des Phänotypus gegenüber. Dieser umfaßt Erscheinungsformen, die vererbbar sein können, es jedoch nicht zu sein brauchen. So können wir durch die Art der Ernährung ein Individuum in seiner Erscheinungsform ganz wesentlich beeinflussen. Das mangelhaft ernährte Individuum bleibt klein und schmächtig, das gut ernährte wird groß und zeigt in jeder Hinsicht andere Körperausmaße. Viele äußere Faktoren können dem Körperbau in vielen Einzelheiten ihren Stempel aufdrücken (Temperatur, Klima usw.). Aber auch innere Faktoren können bestimmend für die gesamte Entwicklung eines Organismus sein. Es sei an den Einfluß vieler Inkretionsorgane auf die Gestaltung des Skelettes usw. erinnert.

Es ist nun von größtem Interesse, daß es gelingt, einen Einfluß auf die Entstehung des Geschlechtes auszuüben! So wurde z. B. der folgende Versuch ausgeführt. Froscheier wurden künstlich befruchtet[1, 2]), d. h. es wurde der dem Männchen entnommene Same mit reifen Eiern in Berührung gebracht. Wurden nun eben ausgereifte Eier befruchtet, dann entstanden von beiden Geschlechtern annähernd gleich viele Individuen, wurde jedoch die Befruchtung 89 Stunden später vorgenommen, dann entwickelten sich 100% Männchen! Auch andere Versuche zeigten, daß der Reifegrad der Eier für die Entstehung des Geschlechtes von Einfluß ist. Hier ist ein Punkt, in dem die physiologische Forschung einsetzen muß. Was bedeutet der Grad der Reife? Welche Vorgänge vollziehen sich im reifen Ei, wenn es nicht zur Befruchtung kommt. Es muß offenbar die Tendenz zur Entwicklung weiblicher Nachkommen abgeändert werden. Bleiben wir bei der Annahme, daß der Samenfaden zwei verschiedene Tendenzen für die Geschlechtsentwicklung aufweist, während die Eizelle die Tendenz zur Hervorbringung weiblicher Nachkommen hat, dann müssen wir annehmen, daß bei der „Überreife" der Eizelle nur Samenfäden wirksam sind, die auf die Hervorbringung männlicher Nachkommen eingestellt sind. Es ist wohl denkbar, daß ein Zustand in der Eizelle geschaffen wird, der das Eindringen von „weiblichen" Samenfäden verhindert. Die Permeabilität der Oberflächenschicht der Eizelle könnte sich wandeln u. dgl. Man hat auch daran gedacht, daß die Eizelle selbst „männliche" Tendenzen annehmen könnte. Es müßten dann unter allen Umständen 100% männliche Nachkommen entstehen, wenn man annimmt, daß immer da, wo die Tendenz, solche zu erzeugen, vorhanden ist, sie auch zum Durchbruch kommt.

---

[1]) *R. Hertwig:* Eireife und Befruchtung in *O. Hartwigs* Handbuch der vergleich. u. experim. Entwicklungsgesch. **1** (1906). — Vgl. auch *E. B. Wilson:* Science. **23**. Nr. 8 (1906). — *R. Wagner:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. 52/97, 386 (1923). — *E. Pflüger: Pflügers* Archiv. **29**. 76 (1882). — *W. Mršić:* Archiv für Entwicklungsmechanik. **98**. 129 (1923). — [2]) *S. Kuschakewitsch:* Festschrift für *R. Hertwig.* Gustav Fischer, Jena 1910.

Vielleicht geben die folgenden Beobachtungen Anhaltspunkte für die Erklärung des Wesens der „Geschlechtsbestimmung“ und „-umstimmung“. *Witschi*[1]) befruchtete Eier von alpinen Grasfröschen und teilte sie in vier Gruppen. Diese wurden bei 10°, 15°, 21° und 27° herangezüchtet. Bei der bei 21° gehaltenen Kultur erfolgte die Geschlechtsdifferenzierung sehr bald. Es entstanden 115 ♂ und 104 ♀. Die bei 15° aufbewahrte Kultur zeigte verzögerte Geschlechtsdifferenzierung. Es entstanden schließlich 131 ♂ und 145 ♀. Aus der 10°-Kultur gingen 23 ♂ und 44 ♀ (außerdem 4 laterale Hermaphroditen) hervor. Besonders interessant und bedeutungsvoll ist, daß bei der bei 27° gehaltenen Kultur sich die Differenzierung der Geschlechter zunächst, wie bei der bei 21° aufbewahrten, vollzog. Während und nach der Metamorphose begannen sich jedoch Weibchen in Männchen umzuwandeln, so daß schließlich diese die ersteren an Zahl weit überholten. Bei genügend langer Fortsetzung der Versuche würden vermutlich 100% aller Individuen Männchen geworden sein. Bei 50% von ihnen war das männliche Geschlecht genetisch fixiert. Bei der anderen Hälfte handelt es sich um einen sekundären Ersatz der Ovarien durch Hoden. Bei den bei niederer Temperatur gehaltenen Tieren hatte sich der umgekehrte Vorgang vollzogen. Die Weibchen überwogen, weil Hoden durch Ovarien abgelöst wurden. Diese Feststellungen zeigen, daß das Problem der Geschlechtsbestimmung nicht so einfach liegt, wie es auf Grund der erwähnten Versuche an der Zaunrübe der Fall zu sein scheint. d. h. es spricht sehr vieles dafür, daß die gemachten Feststellungen durchaus zutreffend sind, es können jedoch sekundäre Momente, wie z. B. Temperatureinflüsse bewirken, daß eine Geschlechtsanlage durch eine andere abgelöst wird. *Witschi* ist geneigt, Stoffwechselvorgängen eine entscheidende Bedeutung bei der erwähnten Umdifferenzierung beizumessen. Steigende Temperaturen beschleunigen die ganzen Umsetzungen, fallende verlangsamen sie. „Kältetiere“ erscheinen überernährt. Sie sind groß und plump. Sie speichern viel Reservestoffe. In der gleichen Richtung liegt die Tendenz der Eizellen. Sie sind auf Assimilation, d. h. Stoffaufnahme eingestellt. Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei den „Wärmetieren“. Bei ihnen kommt es nicht zur „Mast“. Nun haben auch die Samenzellen im Gegensatz zu den Eizellen die Tendenz Stoffe abzugeben. Sie stoßen während ihrer Entwicklung solche ab. In der Tat bemerkt man bei den Kältetieren plasmareiche Ovozyten, während sie bei den Wärmetieren klein sind und alle Zeichen des Zerfalls aufweisen. Interessant ist, daß Überreife ebenfalls zu einem Verlust der Urkeimzellen an Reservestoffen führt, womit höchst wahrscheinlich die Neigung zur Hervorbringung männlicher Nachkommen in Zusammenhang steht.

Die eben erwähnten wichtigen Beobachtungen führen ganz von selbst zu der Frage, ob nicht in der ganzen Tierreihe und beim Menschen das Geschlecht der Nachkommen sich durch Herbeiführung bestimmter Bedingungen beeinflussen läßt. Seit alten Zeiten spielt das Problem der willkürlichen Geschlechtsbestimmung eine große Rolle. Die Erfahrung hat gezeigt, daß alle eindeutig angestellten Versuche negativ verliefen, d. h. es ist weder durch Temperatureinflüsse, noch durch quantitativ und qualitativ

[1]) *Emil Witschi:* Z. für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. **29**. 31 (1922).

veränderte Ernährung der Eltern gelungen, einen Einfluß auf das Geschlecht der Nachkommen auszuüben[1, 2]; wohl aber konnte gezeigt werden, daß die Geschlechtstendenz in den Geschlechtszellen (= Gameten) in der Tierreihe nicht einheitlich vertreten ist. So steht fest, daß bei Säugetieren (und auch bei den Orthopteren und Dipteren) der Samenfaden „heterogametisch" ist, d. h. ein Teil davon hat die Neigung das männliche und ein Teil das weibliche Geschlecht zu vermitteln. Die Eizellen sind „homogametisch", d. h. es ist nur eine Sorte von Geschlechtszellen vorhanden, und alle haben die Tendenz, weibliche Nachkommen hervorzubringen. Bei den Vögeln (und auch den Lepidopteren) liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Es gibt zwei Sorten von Eizellen und nur eine von Samenzellen. Wir werden bald erfahren, daß die Vererbung des Geschlechts einer bestimmten Regel folgt, und daß es geglückt ist, eine morphologisch faßbare Unterlage für den Mechanismus der Geschlechtsbestimmung in jenen Gebilden der Geschlechtszellen, die als Träger der Erbfaktoren (= Gene) betrachtet werden, nämlich in den Chromosomen, aufzufinden.

In der Natur finden wir zumeist die erwartete Anzahl von 50% weiblichen und 50% männlichen Individuen nicht, vielmehr überwiegt das eine Geschlecht. Es gilt dies insbesondere auch für den Menschen, bei dem die Anzahl der Knaben größer als die der Mädchen ist. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten einer Erklärung dieser Erscheinung, ohne daß die Grundlage der ganzen Vorstellungen über den Mechanismus der Geschlechtsvererbung verlassen zu werden braucht. Zunächst hat die Erfahrung gezeigt, daß befruchtete Eier (= Zygoten) während der Entwicklung zugrunde gehen können. Dadurch verschiebt sich das Verhältnis der Geschlechter zu einander, wenn vom Zugrundegehen nicht beide Geschlechter gleichmäßig betroffen werden. Ferner ist verschiedentlich festgestellt worden, daß die „weiblichen" und „männlichen" Samenfäden, die sich bei manchen Tierarten morphologisch bei Heterogametie unterscheiden lassen, verschieden widerstandsfähig gegen allerlei Einflüsse sind. Man könnte sich auf Grund dieser Beobachtung z. B. vorstellen, daß Samenfäden, die dem Ei entgegeneilen,

---

[1]) Vgl. z. B. *L. Cuénot:* Bull. sc. France et Belg. **32** (1899). — *V. L. Kellog* u. *R. G. Bell:* J. of experim. zool. **1** (1904). — *Th. H. Morgan:* Experimental zoology. New York 1906 (Leipzig und Berlin 1909). — *H. D. King:* Biolog. bullet. **20** (1911). — [2]) *Leupold* [Vortrag in der Physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg, referiert in der Klinischen Wochenschr. **3**. 2029 (1924)] berichtet, daß es ihm gelungen sei, bei Kaninchen einen Einfluß auf die Entstehung des Geschlechtes dadurch auszuüben, daß er bei Weibchen den Cholesterin- und Lezithingehalt des Blutes in bestimmter Richtung verschob. Bei Anreicherung des Cholesterin- und Lezithingehaltes entstanden Weibchen. Umgekehrt führte Herabsetzung des Gehaltes des Blutes an den genannten Verbindungen zu männlichen Nachkommen. Wesentlich ist bei der Beeinflussung des Gehaltes des Blutes an Lezithin und Cholesterin die Verschiebung im Mengenverhältnis beider Verbindungen zu einander. Diese Beobachtungen, so interessant sie an und für sich sind, berühren das Grundproblem des Mechanismus der Vererbung des Geschlechtes ohne Zweifel nicht. Die Eizellen sind bei den Kaninchen homogametisch. Offenbar bewirkt die Verschiebung des Cholesterin-Phosphatid-Gleichgewichtes im Blute einen Zustand in der Eizelle, der bald dem „männlich" eingestellten, bald dem „weiblich" orientierten Samenfaden den Zutritt zu ihr gestattet. In der Tat konnten, je nachdem Cholesterin oder Lezithin im Blute im Übergewicht war, eine verschiedene Zusammensetzung der Eizelle nachgewiesen werden. Interessant ist, daß es nicht geglückt ist, durch Verschiebung des Verhältnisses von Cholesterin zu Phosphatiden im Blute bei männlichen Tieren einen Einfluß auf das Geschlecht auszuüben.

verschieden ausdauernd und auch verschieden rasch in der Erreichung des Zieles sind. So könnten z. B. mehr Knaben als Mädchen deshalb gebildet werden, weil die „männlichen" Samenfäden die Eizelle sicherer erreichen als die empfindlicheren und „schwächeren" weiblichen. Ob außerdem noch ähnliche Verhältnisse in Frage kommen, wie wir sie S. 377 bei Amphibien kennen gelernt haben, ist fraglich. Immerhin wird man auch die Möglichkeit einer primär genetisch festgelegten Geschlechtsbestimmung, die dann sekundär durch bestimmte Einflüsse abgeändert wird, ins Auge fassen müssen.

Die Erfahrung lehrt uns, daß nicht nur das Geschlecht vererbt wird, sondern darüber hinaus zahlreiche Merkmale des einzelnen Individuums, die an ebensolche der Eltern bzw. des einen der Eltern oder an solche der Großeltern usw. erinnern. Es ist versucht worden, durch statistische Methoden Regeln und Gesetze der Vererbung aufzustellen, ohne daß es jedoch gelungen wäre, tiefer in die ganzen Probleme einzudringen. Einen Wendepunkt in der ganzen Lehre der Vererbung bedeuten Beobachtungen des Brünner Abtes *Gregor Mendel*[1]) und die Auslegung, die er den von ihm erhaltenen Ergebnissen aus Kreuzungsversuchen an Pflanzen gegeben hat. Sein Werk fand zunächst keine Beachtung. Erst als die Botaniker *C. Correns*[2]), *E. Tschermak*[3]) und *H. de Vries*[4]), ohne *Mendels* Werk zu kennen, gleiche Versuche, wie er sie angestellt hatte, wiederholten und zu gleichen Ergebnissen kamen, wurde es fruchtbar.

In wenigen Jahren ist ein Tatsachenmaterial zusammengetragen worden, das reich an Ergebnissen bestimmend für Theorie und Praxis der Erblichkeitsforschung geworden ist. Pflanzen- und Tierzucht stehen heutzutage ganz unter ihrem Einfluß. Die „Menschenzucht" ist wahllos dem Zufall anheimgestellt. Es wird und muß jedoch die Zeit kommen, in der das volle Verantwortungsgefühl für die Nachkommenschaft wegleitend bei der Auswahl von Mann und Frau werden wird[5]). Damit ist nicht das hohe Ideal der Liebe gefährdet! Nicht Gesetze u. dgl. sollen mit roher Hand in das so feine Gewebe der Wechselbeziehung der Geschlechter eingreifen, wohl aber muß durch Aufklärung und durch Schärfung des Verantwortlichkeitsgefühles jedes Einzelnen den Nachkommen und allen Mitmenschen gegenüber der Wahl des Ehegatten eine bestimmte Richtung gegeben werden.

Das Gebiet der Erblichkeitsforschung ist von einem so gewaltigen Ausmaße, daß wir hier nur ganz wenige Punkte flüchtig berühren können. Wir wollen an Hand von ein paar Beispielen die sog. *Mendel*sche Spaltungsregel beleuchten und uns die Frage vorlegen, inwieweit der Physiologe mit seinen Kenntnissen und Vorstellungen die Ergebnisse der Kreuzungsversuche beleuchten kann. Vor allem möchte ich durch das

---

[1]) *Gregor Johann Mendel:* Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandl. d. naturforschenden Vereines in Brünn. **10**. 1 (1865); vgl. ferner *Ostwalds* Klassiker der exakten Wissenschaften. Nr. 121. — [2]) *C. Correns:* Berichte der deutsch. botan. Gesellsch. **18**. 158 (1900). — [3]) *E. Tschermak:* Z. f. das landwirtsch. Versuchswesen in Österreich. Heft 5 (1900). — [4]) *H. de Vries:* Berichte der deutsch. botanisch. Gesellsch. **18**. 83 (1900). — [5]) *Erwin Baur, Eugen Fischer* und *Fritz Lenz:* Grundriß der menschlichen Erblichkeitslehre und Rassenhygiene. 2. Aufl. J. F. Lehmann, München 1923. — *Emil Abderhalden:* Das Recht auf Gesundheit und die Pflicht, sie zu erhalten. S. Hinzel, Leipzig 1921.

kurze Eingehen auf einige Ergebnisse der Erforschung der Vererbung bestimmter Eigenschaften dazu anregen, das wie kaum ein anderer Teil der Biologie fesselnde und begeisternde Forschungsgebiet an Hand der zahlreich vorhandenen ausgezeichneten Spezialwerke [1]) gründlich zu studieren. Vielfach erinnert die Errechnung der auf Grund verschiedener Eigenschaften der Eltern möglichen Formen an die Feststellung der Anzahl von Isomerieen an Hand der Zahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, oder an diejenige der möglichen strukturisomeren Verbindungen bei Vorhandensein verschiedener Bausteine. Wir werden erfahren, daß ein gewaltiger Vorstoß in das Wesen der Erbfaktoren, der Gene, gemacht worden ist, indem angenommen wird, daß die Chromosomen diese enthalten, und bei der Vereinigung von männlicher und weiblicher Kernmasse und der dann folgenden Aufspaltung in Chromosomen ein Austausch sich ereignet. Vor unserem geistigen Auge entwickeln sich Kombinationen und Synthesen, die vollkommen stofflichen Charakter angenommen haben und zum Teil mit dem Mikroskop zu verfolgen sind. Sollte auch in dieser Forschungsrichtung mancher Befund nicht in jeder Hinsicht ausreichend gefestigt sein, so bleibt doch das große Verdienst, das Problem der Vererbung aus dem Bereich der Spekulation mehr und mehr auf den Boden erforschbarer Tatsachen gestellt zu haben. Das Ergebnis der Kreuzung verschiedener Arten unter Verfolgung bestimmter Eigenschaften durch viele Generationen hindurch gibt uns eine absolut sichere Kontrolle der Vorstellungen über den Gang der Vererbung in die Hand.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, daß noch bei weitem nicht alle Erscheinungen erklärt sind, die bei Nachkommen bestimmter Eltern auftreten können. Sie fügen sich noch nicht alle in den Rahmen der Vererbungsregeln ein. So beobachtet man ab und zu das ganz unerwartete Auftreten einer ganz neuen Form, die nun, und das ist das besondere, ihre Eigenschaften vererbt, und zwar in einer Form, die für reine Linien maßgebend ist. Man hat von Mutationen gesprochen und stellt sich vor, daß sie auf den Ausfall, die Addition oder die Veränderung eines Erbfaktors zurückzuführen sind.

Heiß umstritten ist das Problem der Vererbung erworbener Eigenschaften. Können äußere Einflüsse die Erbmasse beeinflussen? Besteht eine Wechselbeziehung zwischen den Keimzellen und den somatischen Zellen? Es ist ohne weiteres verständlich, daß die Beantwortung dieser Fragen von fundamentaler Bedeutung ist. Wäre es möglich, durch äußere Faktoren Einfluß auf die Erbmasse zu gewinnen, dann würde das Evolutionsproblem der gesamten Organismenwelt eine ganz bestimmte Gestalt erhalten. Wir würden es experimentell angreifen und nach Belieben neue Formen erzeugen können — wenigstens innerhalb gewisser

[1]) *Erwin Baur:* Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. 5. und 6. Auflage. Gebr. Borntträger, Berlin 1922. — *W. Bateson: Mendels* Vererbungstheorien (deutsch von *Alma Winckler*). B. G. Teubner, Leipzig-Berlin 1914. — *Richard Goldschmidt:* Einführung in die Vererbungswissenschaft. 4. Aufl. Wilhelm Engelmann, Leipzig 1923. — *W. Johannsen:* Über Erblichkeit in Populationen und reinen Linien. Gustav Fischer, Jena 1903; Elemente der exakten Erblichkeitslehre. Ebenda. 1909; Fortschritte der naturwissenschaftl.Forschung. 3. 71 (1911). — Alle diese Werke enthalten reichliche Literaturangaben. — *E. Godlewski:* Physiologie der Zeugung in *H. Wintersteins* Handbuch der vergleichenden Physiologie. 3. 457 (1910/14). — *V. Haecker:* Allgemeine Vererbungslehre. 2. Aufl. Vieweg, Braunschweig 1912.

Grenzen. An und für sich würde es durchaus verständlich erscheinen, wenn z. B. bei Störungen in Inkretfunktionen, bei Infektionskrankheiten usw. nicht nur somatische Zellen in Mitleidenschaft gezogen würden, sondern auch Keimzellen. In der Tat findet ja ein Stoffaustausch statt. Die Keimzellen haben einen Stoffwechsel und entnehmen das notwendige Nährmaterial, wie andere Körperzellen, dem Blute. Es entstehen auch Stoffwechselendprodukte und, wenn die Ansicht richtig ist, wonach die Keimzellen selbst die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale hervorrufen, dann wäre damit erwiesen, daß von ihnen Stoffe ausgesandt werden, die somatische Zellen in ganz bestimmter Richtung beeinflussen. Sollten nun nicht auch die letzteren Einfluß auf die Keimzellen haben? Zunächst sei bemerkt, daß es geglückt ist, die Übertragung von fremdartigen Farbstoffen auf die Nachkommenschaft zu erweisen. Pelzmotten[1]), Hühner und Schildkröten[2]) wurden mit Sudan — einem fettlöslichen Farbstoff — gefüttert. Er ging auf die Nachkommen über. Damit ist bewiesen, daß die Keimzellen genau ebenso wie andere Körperzellen, im Organismus kreisende Stoffe aufnehmen können, ja manche Beobachtungen zeigen, daß sie besonders viel davon zu speichern vermögen. So geht auch im Blute kreisender Alkohol in die Keimzellen über. Es ist behauptet worden, daß eine erworbene Immunität vererbbar sei. In diesem Falle würde es sich darum handeln, daß bestimmte Abwehrstoffe, vielleicht auch nur bestimmte Bedingungen in der Zellkonstitution in Keimzellen übertragen werden[3]), Die Verhältnisse liegen jedoch nicht klar. Entwickelt sich eine Eizelle im mütterlichen Organismus, so können jene Faktoren, die die Immunität ausmachen, nachträglich durch die Plazenta hindurch auf den Fötus übertragen werden. Selbst dann, wenn erwiesen wäre, daß eine vom väterlichen Organismus erworbene Immunität sich bei den Nachkommen wieder findet, wäre der Beweis einer Übertragung durch den Samenfaden auf die Eizelle nur dann erbracht, wenn die Befruchtung außerhalb des Organismus vor sich gegangen wäre. Man könnte sich im anderen Falle ganz gut vorstellen, daß die Abwehrvorrichtungen bei der Resorption der Spermabestandteile vom mütterlichen Organismus übernommen und sekundär auf den Fötus übertragen werden. Einstweilen liegt jedoch noch kein eindeutiger Beweis für die Übertragung einer Immunität durch Samenfäden vor. Das Auffinden von zellfremdem Farbstoff in den Nachkommen hat mit einer Vererbung einer erworbenen Eigenschaft natürlich nichts zu tun. Es handelt sich um die Weitergabe eines Zelleinschlusses. Eine Vererbung würde dann vorliegen, wenn die Eigenschaft den betreffenden Farbstoff zu erzeugen oder ihn in bestimmter, von der Eizelle neu erworbener Art umzuwandeln, übertragen würde. Daß experimentell erzeugte Veränderungen in der Reaktion des Protoplasmas auf Reize auf Nachkommen übertragbar sind, beweisen zahlreiche Versuche, bei denen z. B. Infusorien an bestimmte Gifte gewöhnt wurden, worauf dann auch eine ganze Reihe von Zellen, die durch Teilungen sich gebildet hatten, die gleiche Eigenschaft aufwiesen[4]). Es liegt auch hier nicht eine Übertragung

---

[1]) *L. Sitowski:* Bull. de l'acad. des sciences de Cracovie. 1905. — [2]) *O. Riddle:* J. of experim. zool. 8 (1910). — [3]) Vgl. hierzu *M. T. Guyer* u. *E. A. Smith:* J. of experim. zool. **31** (1920). — [4]) Vgl. z. B. *V. Jollos:* Archiv f. Protistenkunde. **43** (1921).

mittels Erbfaktoren (Gene) vor. Es bleibt zu ergründen, worauf im einzelnen Falle die „Giftfestigkeit" beruht.

Es ist ganz außerordentlich viel Scharfsinn auf die Feststellung der Vererbung erworbener Eigenschaften verwendet worden. Immer wieder glaubte man, durch gut kontrollierte Versuche den Beweis ihres Vorkommens erbracht zu haben. Es gelang bis jetzt wohl in allen Fällen, ausgerüstet mit dem ganzen Rüstzeug der Erfahrungen über die die Vererbung beherrschenden Regeln, den Nachweis zu führen, daß kein einziger, eindeutig bewiesener Fall der Vererbung erworbener Eigenschaften vorliegt. Man wird jedoch diesem wichtigen Probleme andauernd das größte Interesse entgegenbringen und nicht ruhen, bis es zu einem endgültigen Abschluß gekommen ist.

Von größtem Interesse ist auch die Frage, ob von der befruchteten Eizelle aus ein Einfluß auf den mütterlichen Organismus in dem Sinne stattfinden kann, daß ihre männlichen Anteile wirksam werden. Man hat von einer Keiminfektion oder Telegonie gesprochen. Es dürfte wenig für Tierzüchter so feststehende „Tatsachen" geben, wie diejenige über die dauernde „Schädigung" eines rassenreinen Zuchttieres, wenn es von einem rassenunreinen Männchen belegt wird! Daß die Nachkommenschaft in diesem Falle nicht reinrassig ausfällt, ist selbstverständlich, es sollen sich jedoch nun auch dann, wenn das betreffende Weibchen später von einem reinrassigen Männchen befruchtet wird, bei den Nachkommen Merkmale einfinden, die auf jenen rassenunreinen Vater hinweisen! Es ist jedoch kein einziges Beispiel bekannt, das in eindeutiger Weise diese Annahme belegen kann, und trotzdem wurzelt jener Aberglaube noch so tief! An und für sich wäre eine solche Beeinflussung des mütterlichen Organismus durch den Fötus nicht unmöglich, findet doch ein lebhafter Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind statt. Es müßte jedoch jener Einfluß nicht nur die somatischen Zellen, sondern auch die Eizellen treffen und bewirken, daß diese eine dementsprechende Veränderung erfahren.

Aus dem kaum übersehbaren Versuchsmaterial der Vererbungsforschung geht hervor, daß die Erbmasse der Keimzellen Eigenschaftsfaktoren enthält, die ehernen Naturgesetzen unterworfen sind. Sie sind in ganz spezifischer Weise festgelegt und sind nicht beliebigen Einflüssen ausgesetzt. Wohl können, wie schon S. 377 geschildert, äußere Einflüsse den Phänotypus in der mannigfaltigsten Art verändern[1]), der Genotypus dagegen ist ihnen nicht unterworfen. Jede Keimzelle birgt in sich einen ganz bestimmten, nur in ganz besonderen Fällen abänderbaren Plan der Ausgestaltung des neuen Wesens. Treffen die Erbmassen zweier Geschlechtszellen zusammen, dann setzt sofort das Wechselspiel zwischen diesen ein. Aufgabe der Vererbungsforschung ist es, es zu durchdringen, und das ist in weitgehendem Maße gelungen.

Kehren wir nun zu *Mendels* Forschungen zurück! Er wählte als Versuchspflanze die Erbse. Sie besitzt Selbstbefruchtung. Da sie eintritt, bevor die Blüten sich geöffnet haben, läßt sich Fremdbestäubung leicht ausschließen.

---

[1]) Ein besonders schönes Material zu derartigen Studien liefern die eineiigen Zwillinge. Sie besitzen beide die gleichen Erbfaktoren und dennoch unterscheiden sie sich oft ganz wesentlich in manchen Erscheinungsformen. Vgl. hierzu *H. W. Siemens:* Die Zwillingspathologie, J. Springer, Berlin 1924. — *Julius Bauer:* Klin. Wschr. Nr. 27 (1924); Wiener klin. Wschr. 745 (1924). — *Leven:* Dermatol. Wschr. 78. 555 (1924).

Es sind ferner Erbsenrassen mit gut charakterisierbaren Eigenschaften bekannt. Es zeigen endlich, was besonders wichtig ist, die aus Kreuzungen verschiedener Rassen hervorgehenden Bastarde normale Fruchtbarkeit. Hierzu sei bemerkt, daß bei der Bastardbildung häufig die Fortpflanzungsfähigkeit leidet. Sie kann herabgesetzt, bis vollkommen aufgehoben sein. Es sei als eines der bekanntesten Beispiele an den Bastard Maultier erinnert. Dieses ist in der Regel unfruchtbar und geht aus der Kreuzung von Pferd und Esel hervor. Solche Bastarde zeigen interessanterweise tiefgehende Veränderungen in der Bildung der Keimzellen. Auch hier liegt eine für die physiologische Forschung reizvolle Aufgabe vor, nämlich zu ergründen, weshalb bei solchen Bastarden die somatischen Zellen sich normal entwickeln und nur gerade die Keimzellen so schwer betroffen sind.

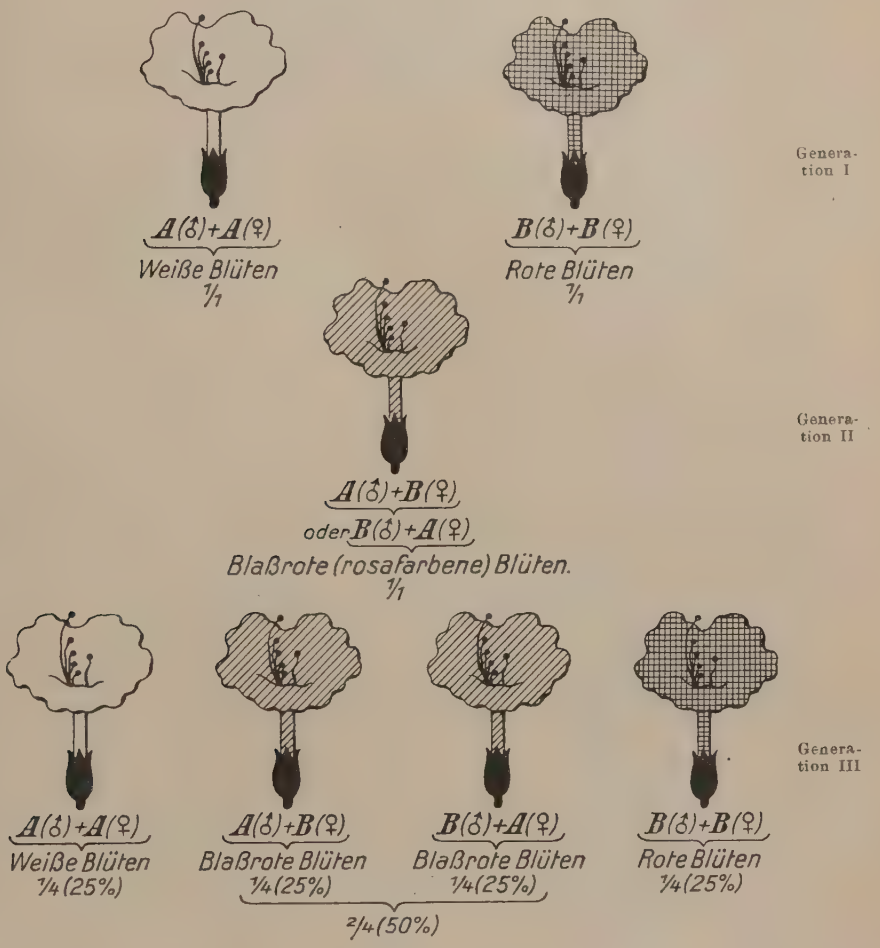
Mendel ging bei seinen Versuchen, wie folgt, vor. Er wählte Erbsenrassen aus, die sich durch eine bestimmte Eigenschaft unterschieden. Es wurde z. B eine Bestäubung zwischen einer Pflanze herbeigeführt, die runde Samen und einer die kantige ergab. Es erwies sich für das Ergebnis gleichgültig, welche Pflanze die weibliche und welche die männliche Geschlechtszelle lieferte. Der Bastard, der entstand, schien in jedem Falle ganz einheitlich zu sein, und zwar wurden von der Bastardgeneration einheitlich runde Samen gebildet. Man hat zur allgemeinen Verständigung und Abkürzung diese erste Bastardgeneration als 1. Filial- oder kürzer F_1-Generation bezeichnet. War nun nur die Eigenschaft runde Samen hervorzubringen, vererbt worden und diejenige, kantige zu bilden, vollkommen verschwunden? Um diese Frage zu entscheiden, vermehrte *Mendel* die F_1-Generation durch Selbstbestäubung. Die nun heranwachsende F_2-Generation erwies sich als nicht einheitlich! Es zeigten sich zwei Formen. Die eine brachte runde Samen hervor und die andere kantige! Damit war zunächst bewiesen, daß in der F_1-Generation die Eigenschaft, kantige Samen zu bilden, nicht verloren gegangen war. Sie kam nur nicht zur Geltung. *Mendel* bezeichnete alle jene Eigenschaften, die in Erscheinung treten, als dominante und jene, die zwar vorhanden, jedoch nicht sichtbar sind, als rezessive. Es sei gleich hier ausdrücklich hervorgehoben, daß durchaus nicht regelmäßig von verschiedenen Eigenschaften immer die eine dominant und die andere rezessiv ist. Es können auch beide zur Geltung kommen, und zwar in ganz verschiedenartiger Abstufung.

Mendel begnügte sich nicht mit der Feststellung, daß Eigenschaften, die in einer Generation verschwinden, d. h. nicht in Erscheinung treten, dennoch vorhanden und vererbbar sind, vielmehr interessierte er sich für die Anzahl jener Individuen der F_2-Generation, die runde Samen hervorbrachten und jener, die kantige Samen erzeugten. Es zeigte sich, daß auf je drei Individuen, die runde Samen bildeten, ein Individuum kam, dessen Samen kantig waren.

Somit hatten $^3/_4$ aller Nachkommen die dominante Eigenschaft der F_1-Generation übernommen, während bei $^1/_4$ davon die in dieser rezessive Eigenschaft zeigten. Es galt nun bei einer weiteren Generation zu prüfen, ob die Individuen der F_2-Generation unter sich gleichwertig waren. Das Ergebnis war, daß diejenigen Pflanzen, die kantige Samen hervorbrachten, Nachkommen ergaben, die die gleiche Eigenschaft zeigten. Ebenso lieferte $^1/_3$ der Nachkommen jener Pflanzen der F_2-Generation, die runde Samen ergeben hatten, wiederum solche, während die übrigen $^2/_3$ sich wieder auf-

spalteten, d. h. im Verhältnis von 1:3 Nachkommen lieferten, die kantige bzw. runde Samen hervorbrachten. Somit ist die F_2-Generation, wie folgt, aufzufassen. $^1/_4$ aller Individuen enthalten nur die dominante Eigenschaft (runde Samen) und $^1/_4$ die rezessive (kantige Samen), d. h. es finden sich in der F_2-Generation Nachkommen, die sich ganz so verhalten, wie jene Eltern, die die F_1-Generation hervorbrachten. Die eben erwähnten Indi-

Abb. 85.



viduen ergeben, innerhalb der Rasse bestäubt, stets wieder 100% Nachkommen mit runden bzw. kantigen Samen. Sie stellen reine Linien dar. Diese sind durch konstant bleibende Eigenschaften ausgezeichnet. Bei der Vereinigung der genotypisch gleichartigen Gameten entsteht eine befruchtete Eizelle, die als Homozygot bezeichnet worden ist. Ganz anders zu bewerten sind die übrigen Nachkommen. Ihre Anzahl macht gerade die Hälfte aller Individuen der F_2-Generation aus. Sie entsprechen vollkommen

jenen der F_1-Generation, indem sie zwar die eine Eigenschaft, nämlich runde Samen hervorzubringen, sichtbar zeigen, während sie in sich, unsichtbar, die Eigenschaft, kantige Samen zu bilden, enthalten und vererben. So oft man nun weitere Generationen mit diesen dominante und rezessive Eigenschaften zugleich enthaltenden Individuen durch Selbstbestäubung hervorgehen läßt, tauchen immer wieder im Verhältnis von 1 : 2 : 1 Nachkommen auf, die nur eine Eigenschaft [die dominante[1]) oder die rezessive[1])] aufweisen und vererben und solche, die beide Eigenschaften enthalten, jedoch nur die eine sichtbar werden lassen.

Wir wollen an Hand eines anderen Beispieles die eben besprochenen Feststellungen kurz wiederholen (vgl. dazu Abb. 85). Zwei Pflanzenrassen (z. B. Mirabilis Jalapa)[1]) sollen sich nur durch zwei Eigenschaften unterscheiden. Die eine blüht z. B. weiß, die andere rot. Die Individuen beider Rassen gehören reinen Linien an, d. h. bei Selbstbestäubung tritt kein Individuum mit anderen Eigenschaften auf, als sie den Eltern eigen waren. Die weiß blühende Rasse bringt fortlaufend Generationen mit weißen Blüten hervor. Das gleiche gilt von der rotblühenden. Kreuzen wir diese beiden Rassen, dann zeigt die F_1-Generation ganz ausschließlich Individuen mit blaßroten Blüten. Von dieser aus gelangen wir bei der Selbstbestäubung zu einer F_2-Generation. Ihre Angehörigen zeigen ein recht buntes Bild, blühen doch einige rot, andere weiß und wieder andere blaßrot, d. h. wir erkennen die Blütenfarbe der Eltern und der F_1-Generation wieder. Bei der Auszählung der Individuen ergibt sich, daß 25% aller Nachkommen rot, 25% weiß und 50% blaßrot blühen. Die letzteren Individuen spalten sich in der nächsten Generation wieder im Verhältnis von 25% weiß, 25% rot und 50% blaßrot blühenden Individuen auf, während die weiß blühenden Individuen der F_2-Generation fortlaufend ebensolche Blüten hervorbringende Nachkommen aufweisen. Ebenso erweisen sich die rot blühenden Angehörigen der F_2-Generation als eine reine Linie mit der konstanten Eigenschaft, rot zu blühen.

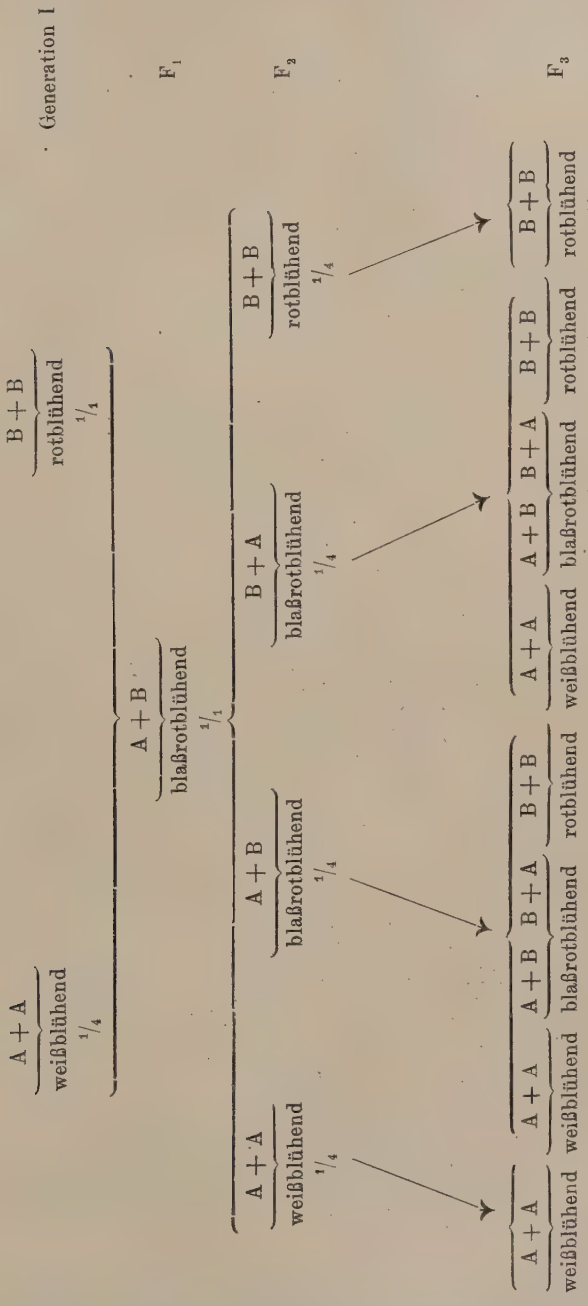
Die Erklärung für diese Feststellungen liegt in folgendem. Wir wollen die Geschlechtszellen der konstant weißblühenden Art, von der wir ausgegangen sind, mit A bezeichnen und ihre Geschlechtszellen mit A ♂ und A ♀. Durch Vereinigung dieser beiden entstehen wieder weißblühende Individuen: A ♂ + A ♀. Die Gameten der rotblühenden Art wollen wir entsprechend mit B ♂ und B ♀ bezeichnen. B ♂ + B ♀ ergeben ein rotblühendes Individuum. Kommen nun die erwähnten Geschlechtszellen A und B zusammen, dann ergeben sich die folgenden Kombinationen: A ♂ + B ♀ und B ♂ + A ♀. Beide liefern blaßrotblühende Individuen. Werden nun diese unter sich befruchtet, so ereignet sich folgendes. Es kommen zusammen:

1. A ♂ + A ♀ = weißblühend.
2. B ♂ + B ♀ = rotblühend.
3. A ♂ + B ♀ = blaßrotblühend.
4. B ♂ + A ♀ = blaßrotblühend.

Ein Blick auf die vorstehende Zusammenstellung ergibt ohne weiteres den Schlüssel für das Auftreten von drei, verschieden gefärbte Blüten tragenden Individuen in der F_2-Generation, und zwar in dem oben erwähnten

[1]) *C. Correns:* Über Vererbungsgesetze. Gebr. Borntträger, Berlin 1905.

Zahlenverhältnis von 25% weiß-, 25% rot- und 50% blaßrotblühenden Individuen. Vergleiche hierzu auch die folgende Übersicht:



Mendel hat selbst den folgenden Versuch zur Prüfung der Richtigkeit seiner Vorstellungen über den Mechanismus der Vererbung vorge-

nommen. Er fragte sich, was geschieht, wenn ein Individuum aus der F_1-Generation mit dominanten und rezessiven Eigenschaften mit einem solchen gekreuzt wird, das einer reinen Linie angehört. Führen wir z. B. eine Bestäubung von blaßrotblühenden Individuen (= A ♂ + B ♀ und B ♂ + A ♀) mit weißblühenden (A ♂ und A ♀ enthaltend) herbei, und zwar sei angenommen, daß Eizellen B ♀ und A ♀ von Pollen A ♂ befruchtet werden, und verfolgen wir, was für Blütenfarben die Nachkommen zeigen. Rechnet man unter der Annahme, daß die Eizellen A und B zu je 50% vertreten sind, aus, erstens, welche Blütenfarben zu erwarten sind, und zweitens, in welcher Anzahl die Nachkommen an diesen beteiligt sind, dann ergibt sich folgendes: A ♀ wird von A ♂ befruchtet und B ♀ ebenfalls von A ♂, folglich müssen 50% weißblühende und 50% blaßrotblühende Individuen entstehen. Der praktische Versuch hat dieser Annahme recht gegeben.

Die erwähnten Beobachtungen geben uns die Möglichkeit an die Hand, zu prüfen, ob ein in der Natur aufgefundenes Individuum einer reinen Linie angehört, d. h. eine in sich einheitliche Art darstellt. Zeigen die durch Selbstbestäubung erzeugten Nachkommen nur sichtbare Eigenschaften der Eltern, dann wird auf eine reine Linie geschlossen. Weisen diese jedoch „neue" Eigenschaften auf, so wissen wir, daß wir ein Individuum vor uns hatten, das rezessive Eigenschaften in sich eingeschlossen enthält. Wir bemerken nur die dominanten.

Es ist naheliegend, die Frage aufzuwerfen, ob es nicht Eigenschaften gibt, die unsichtbar bleiben und doch dominant sein können. Es ist ganz gut denkbar, daß z. B. eine Rasse irgend einen chemischen Vorgang vollzieht, der nach außen hin gar nicht in Erscheinung tritt. Wir müssen ihn an Hand der entstehenden Verbindung erst „sichtbar" machen. Eine andere Rasse vollzieht vielleicht den gleichen chemischen Vorgang in anderer Weise, oder aber sie bildet eine bestimmte Verbindung überhaupt nicht. Die Individuen der F_1-Generation sehen rein äußerlich vollkommen so aus, wie die Eltern. Diesen selbst ist von außen auch nichts anzusehen. Wir betrachten beide Eltern als der gleichen Rasse angehörend mit genau den gleichen Eigenschaften, und dennoch könnte es sein, daß wir Vertreter zweier Rassen vor uns haben. Die Verfolgung der Aufspaltung würde in solchen Fällen ganz besonderer Nachweismethoden bedürfen. Wir wollen auf eine solche Möglichkeit nur hindeuten, um darzutun, daß selbstverständlich nicht nur Merkmale, die wir mit bewaffnetem und unbewaffnetem Auge erkennen können, in Frage kommen, vielmehr müssen alle Eigenschaften eines Organismus umfaßt werden.

Wir möchten natürlich auch gerne wissen, welche Eigenschaften von den Geschlechtszellen in Wirklichkeit übertragen werden. Die runde Form und die kantige der Erbsensamen sind das Schlußergebnis ganz bestimmter Einwirkungen. Welcher Art sind diese? Die blaßrote Farbe der F_1-Generation der weiß- bzw. rotblühenden Eltern fesselt unser Interesse ganz besonders. Handelt es sich um ein verdünntes Rot, oder ist ein neuer Farbstoff entstanden, d. h. bewirken die in Frage kommenden Zellen der Blüte eine andere Synthese als die entsprechenden Zellen der beiden Eltern? Wir können diese Fragen zur Zeit nicht auf Grund eindeutiger Feststellungen beantworten. Besonders interessant sind Fälle, bei denen

in der F_1-Generation ein ganz neuer Farbstoff auftritt, der rein äußerlich betrachtet, in gar keinen Beziehungen zu solchen der Eltern zu stehen scheint[1]). Nehmen wir z. B. an, die Eltern blühen beide weiß und die durch Kreuzung beider Rassen entstehenden Nachkommen, die sich scheinbar nur durch die Form der Blätter (z. B. ganzrandig und gezähnt) unterscheiden, bringen eine Generation von rotblühenden Individuen hervor, die zugleich ganzrandige Blätter haben. In einem solchen Falle würden wir erkennen, daß die Eigenschaft, glattrandige Blätter hervorzubringen, dominant ist, während diejenige, gezähnte hervorgehen zu lassen, rezessiv ist. Die neue, unerwartete Blütenfarbe würde uns Kunde davon geben, daß die beiden weißen Blüten der Eltern nicht, wie es den Anschein hatte, eine gemeinsame Eigenschaft darstellen, vielmehr würde enthüllt, daß die beiden Eltern sich in mehr als einer Eigenschaft unterscheiden. Betrachten wir zunächst einmal die rote Farbe. Wie kommt sie zustande. Offenbar müßten in diesem Falle Produkte der Eizelle von Rasse A und solche der Samenzelle (des Pollens) von Rasse B und in gleicher Weise solche der Eizelle von dieser letzteren Rasse gemeinsam mit Inhaltsstoffen der Samenzellen von Rasse A den neuen Farbstoff vermitteln. Es liegt nahe in solchen Fällen an Ferment- oder Inkretwirkungen zu denken und vor allem an Aktivierungen u. dgl.[2]). Man könnte sich vorstellen, daß die Gameten von Rasse A z. B. einen Fermentkomplex enthalten, der jedoch nicht aktiv wird, weil die dazu erforderlichen Bedingungen nicht erfüllt sind. Die Geschlechtszellen von Rasse B vermögen diese vielleicht herzustellen. Beim Zusammentreten des Fermentkomplexes mit jenen Stoffen, die einen Zustand erzeugen, unter dem er aktiviert wird, erfolgt nun z. B. eine bestimmte Synthese. In irgend einer solchen Richtung muß die Zusammenarbeit von Inhaltsstoffen der verschiedenartigen Geschlechtszellen gesucht werden.

Kehren wir nun kurz zu dem Problem der Vererbung des Geschlechtes zurück, und versuchen wir auf Grund der *Mendel*schen Vererbungsregel zu verstehen, weshalb 50% Männchen und 50% Weibchen zu erwarten sind, wenn die Vererbung des Geschlechtes auf Grund der Annahme erfolgt, daß entweder die Eizelle die Tendenz hat, nur ein bestimmtes Geschlecht zu vermitteln und die männlichen Geschlechtszellen zu 50% das weibliche und zu 50% das männliche oder umgekehrt. Wir haben dann folgendes zu überlegen: Die Eizelle sei ausschließlich weiblich eingestellt, somit Eizelle = A ♀. Die Samenzellen = B bestehen zu gleichen Teilen aus B ♀ und B ♂. Somit ergibt sich die Kombination A ♀ + B ♀ = Weibchen und A ♀ + B ♂ = Männchen, wenn angenommen wird, daß die Eigenschaft, männlich zu sein, dominiert. Man kann in gewissem Sinne jene Geschlechtszellen, die eine dominante Eigenschaft und eine rezessive aufweisen, wie es im vorliegenden Beispiel bei je 50% der Samenfäden der Fall ist, den Angehörigen der F_1-Generation in den oben angeführten Beispielen aus der Pfanzenwelt gleich setzen. Es wiederholt sich dann das S. 388 angeführte Beispiel, wonach eine Pflanze der F_1-Generation mit einer

---

[1]) Vgl. hierzu u. a. *C. Correns:* Berichte d. deutschen bot. Gesellsch. **20**. 594 (1902). — *Wheldale:* Proceed. of the royal soc. London. **79**. 285 (1907). — *E. Tschermak:* Beihefte des Botan. Zentralbl. **16**. Heft 1 (1903). — *W. Bateson* u. *Saunders:* Report of the evolution committee of the royal soc. **1** (1902). — [2]) Vgl. hierzu *Erwin Baur:* Beihefte der Med. Klinik. Heft 10. 1908.

Pflanze der einen jener reinen Linien gekreuzt, die ihre Eltern waren, ebenfalls je 50% der einen und 50% der anderen Form liefert.

Wir haben bereits angeführt, daß die Zahl der Merkmale, durch die zwei Rassen sich unterscheiden, größer als eins sein kann. Es kann z. B. die eine Rasse weiß blühen, behaart und großblätterig sein. Eine andere kann rot blühen, ohne Haare sein und kleine Blätter aufweisen. Wie sieht in diesem Falle die F_1-Generation aus? Es hat sich gezeigt, daß auch dann, wenn sich die Eltern, deren Geschlechtszellen wechselseitig befruchet werden, in mehr als einer Eigenschaft unterscheiden, eine einheitliche F_1-Generation entsteht, in der bestimmte Merkmale dominant und andere rezessiv sind. So zeigte z. B. eine Erbsenrasse[1]), die runden, gelben Samen lieferte, nach erfolgter Bestäubung von seiten einer Rasse mit kantigem, grünem Samen, eine F_1-Generation, deren Individuen alle runden, gelben Samen aufwiesen. Es ist jedoch durchaus nicht die Regel, daß entweder Eigenschaften der Mutter- oder der Vaterpflanze dominant sind, vielmehr können Eigenschaften beider Eltern in Erscheinung treten. Dann sind selbstverständlich auch solche beider rezessiv. Die F_2-Generation zeigte ein recht buntes Bild, und zwar tauchten alle vier möglichen Kombinationen auf, nämlich Individuen mit rundem, gelbem Samen (I) [315 Pflanzen], solche mit kantigem, gelbem (II) [101 Individuen], ferner solche mit rundem, grünem (III) [108 Exemplare] und endlich Nachkommen mit kantigem, grünem Samen (IV) [32 Pflanzen]. Auch hier ergibt sich, wie S. 384 ausgeführt, die Frage, ob die Individuen dieser vier Gruppen einheitlich sind oder aber, ob einzelne in einer F_3-Generation konstant bleiben, bzw. sich aufspalten. Wir wollen die besonderen Eigenschaften, die vererbt werden, mit Buchstaben bezeichnen: a bedeute rund, a_1 kantig, b gelb und b_1 grün. Es ergab sich nun, daß die erste der vier Gruppen in der F_3-Generation alle Kombinationen aufwies, die bei Vorhandensein aller vier Eigenschaften möglich sind, also: a b; a b b_1; a a_1 b b_1; a a_1 b, d. h. es traten in einem bestimmten Zahlenverhältnis Pflanzen auf, die runden, gelben Samen hervorbrachten, solche, die runden, gelben oder runden, grünen bildeten, ferner Individuen, die runden, gelben, runden, grünen, kantigen, gelben und grünen Samen lieferten und endlich solche, die runden, gelben und kantigen gelben erzeugten. Gruppe II ergab in der F_3-Generation Pflanzen mit kantigem, gelbem Samen (a_1 b) und solche mit kantigem, gelbem und grünem Samen (a b b_1). Aus Gruppe III gingen Pflanzen mit rundem, grünem Samen (a b_1) hervor, und ferner solche mit rundem und kantigem, grünem Samen (a a_1 b_1). Gruppe IV lieferte ausschließlich Nachkommen mit kantigem, grünem Samen (a_1 b_1). Sie enthielten somit nur die beiden reinen rezessiven Merkmale.

Man kann aus der Gesamtheit der mitgeteilten Formen die folgenden drei Gruppen bilden: 1. a b, a_1 b, a b_1, a_1 b_1. Diese Formen treten alle im Durchschnitt 33mal auf. Sie besitzen alle jeden Charakter nur in reiner Form, entweder dominant oder rezessiv. Ihre Nachkommenschaft ist infolgedessen ebenso beschaffen. 2. a b b_1, a_1 b b_1, a a_1 b_1. Diese Formen treten durchschnittlich 65mal auf. Sie sind in je einem Charakter Bastard, d. h. sie besitzen das dominante und das rezessive Merkmal, im anderen Charakter sind sie rein. In der weiteren Generation bleibt

[1]) Dieses Beispiel ist *R. Goldschmidt* (l. c. S. 381): S. 137 ff. entnommen.

das eine Merkmal rein, das andere variiert. 3. $a\,a_1\,b\,b_1$. Diese Form war 138mal vertreten. Sie ist in beiden Eigenschaften Bastard und verhält sich somit bei der Selbstbestäubung in allen Teilen genau so, wie die Individuen der F_1-Generation bei der Bildung der F_2-Generation. Das Zahlenverhältnis der drei Gruppen ist 1 : 2 : 4.

Werden die Individuen der F_2-Generation ansteigend nach ihrem Bastardcharakter geordnet, so ergibt sich die Reihe: $a\,b + a\,b_1 + a_1\,b + a_1\,b_1 + 2\,a\,b\,b_1 + 2\,a_1\,b\,b_1 + 2\,a\,a_1\,b + 2\,a\,a_1\,b_1 + 4\,a\,a_1\,b\,b_1$. Schon *Mendel* erkannte, daß diese Zusammenstellung jene Kombinationsreihe darstellt, die man bei der Kombination der beiden Ausdrücke: $a + 2\,a\,a_1 + a_1$ und $b + 2\,b\,b_1 + b_1$ erhält.

Das wesentlichste Ergebnis dieser Versuche ist, daß ein jedes Merkmal sich völlig unabhängig zum anderen verhält. Alle Eigenschaften treten in Kombination unter einander, sie verschmelzen jedoch nicht zu neuen Eigenschaften, vielmehr tritt jede wieder als vollständig selbständig hervor, und zwar auch dann, wenn sie nach außen nicht in Erscheinung kommt, d. h. rezessiv ist[1]). In den Geschlechtszellen sind einheitliche Erbeigenschaften vorhanden, die unabhängig von einander übertragen werden. *Mendel* erwartete auf Grund dieser Tatsachen, daß in der Nachkommenschaft von Bastarden soviele konstante Formen hervortreten müssen, als Kombinationen zwischen den vorhandenen Eigenschaften denkbar sind. Damit diese zustande kommen können, müssen wir uns vorstellen, daß die Bastarde die gleiche Anzahl reiner Gameten mit den möglichen Kombinationen der reinen Eigenschaften bilden. Ein Bastard $a\,b\,a_1\,b_1$ muß somit folgende Gameten hervorbringen: $a\,b$, $a\,b_1$, $a_1\,b_1$. Die durch sie möglichen Kombinationen seien in der folgenden Übersicht zusammengestellt:

a b mit a b	a b_1 mit a b	a_1b mit a b	a_1b_1 mit a b
„ „ a b_1	„ „ a b_1	„ „ a b_1	„ „ a b_1
„ „ a_1b	„ „ a_1b	„ „ a_1b	„ „ a_1b
„ „ a_1b_1	„ „ a_1b_1	„ „ a_1b_1	„ „ a_1b_1

Somit sind 16 Kombinationen möglich. Je 9 Individuen von 16 besitzen die beiden dominanten Eigenschaften (a, b), je 3 die eine dominante mit der anderen rezessiven (a, b_1) je 3 die andere dominante mit der einen rezessiven (a_1 b) und je 1 unter 16 nur die beiden rezessiven Eigenschaften (a_1 b_1) (vgl. hierzu das Auszählungsresultat aus dem *Mendel*schen Versuch S. 390: 315 : 101 : 108 : 32; berechnet ist: 313·8 : 104·4 : 104·4 : 34·8).

Man pflegt die zu erwartenden Kombinationen zumeist in der folgenden Art darzustellen. Es wird ein Quadrat in so viele Quadrate eingeteilt, als Kombinationen möglich sind. Bei zwei verschiedenen Eigenschaften sind es 16. Die Gametenarten werden an den Seiten des großen Quadrates aufgezeichnet. Das folgende Beispiel möge diese Art der Darstellung der möglichen Kombinationen anschließend an das hier erörtete Beispiel klarlegen:

---

[1]) Hierzu sei bemerkt, daß die Annahme, wonach Erbfaktoren unter einander in keine Beziehung treten, d. h. immer wieder als für sich bestehen bleibende Eigenschaften aufzufassen sind, umstritten ist. Es sind Fälle von Aufspaltungen von F_1-Generationen beobachtet, wobei entgegen der Erwartung nicht jene beiden Formen rein auftraten, die die Eigenschaften der Eltern der F_1-Generation wiedergaben.

	a b	a b_1	a_1 b	a_1 b_1
a b	a b a b rund gelb	a b_1 a b rund gelb	a_1b a b rund gelb	a_1b_1 a b rund gelb
a b_1	a b a b_1 rund gelb	a b_1 a b_1 rund grün	a_1b a b_1 rund gelb	a_1b_1 a b_1 rund grün
a_1b	a b a_1b rund gelb	a b_1 a_1b rund gelb	a_1b a_1b kantig gelb	a_1b_1 a_1b kantig gelb
a_1b_1	a b a_1b_1 rund gelb	a b_1 a_1b_1 rund grün	a_1b a_1b_1 kantig gelb	a_1b_1 a_1b_1 kantiggrün

Die gesperrt gedruckten Angaben bedeuten Individuen, die keine Bastardnatur besitzen. Alle übrigen Individuen müssen sich bei Erzeugung von Nachkommen in ihren Eigenschaften spalten. Unser Interesse fesselt unter anderem ganz besonders die Feststellung, daß unter den vier genannten reinen Formen, die ihre Eigenschaften bei stattfindender Selbstbestäubung weiter fortvererben, ohne daß es zu Spaltungen kommt, zwei vorkommen, die neu gebildet sind. Wir gingen von zwei Pflanzen aus, von denen die eine runde, gelbe Samen und die andere kantige, grüne lieferte. Diesen beiden begegnen wir im obigen Schema wieder. Neue Formen sind jene Pflanzen, die runde, grüne Samen bzw. kantige, gelbe ergeben. Es besteht somit die Möglichkeit, durch Kreuzung zu neuen konstanten Formen zu gelangen, und zwar können wir, ganz zielbewußt an Hand der *Mendel*schen Beobachtungen und Überlegungen vorgehen. Ebenso, wie sich die Zahl der optischen isomeren Verbindungen berechnen läßt, wenn die Anzahl (n) der asymmetrischen Kohlenstoffatome bekannt ist (2^n), vermögen wir, sobald wir reine Linien vor uns haben und genau wissen, in wieviel Eigenschaften sich die zu kreuzenden Individuen unterscheiden, vorauszubestimmen, welche Kombinationen zu erwarten sind, und welche konstant bleiben, bzw. spaltbar sind. Daß diese Erkenntnis von größter praktischer Bedeutung für die Pflanzen- und Tierzüchtung geworden ist, ist selbstverständlich. Erwähnt sei noch, daß ein Bastard unbekannter Herkunft sein inneres Wesen und seine Abstammung enthüllt, wenn er veranlaßt wird, eine weitere Generation zu liefern, und diese auch wieder in ihren Gruppen weiter zur Fortpflanzung kommt. Aus der Zahl der feststellbaren Kombinationen wird erkannt, wieviele verschiedene Eigenschaften in der F_1-Generation zusammengekommen sind. Die *Mendel*schen Spaltungsregeln gestatten uns in die Organismenwelt Synthese und Analyse hineinzutragen.

Vorlesung 21.

Probleme der Vererbung.

(Fortsetzung.)

Wir haben kennen gelernt, daß jede Geschlechtszelle in sich Erbeigenschaften bestimmter Art enthält, die in der Regel unveränderbar festliegen und zur Vererbung kommen. Treffen Geschlechtszellen mit gleichen Eigenschaften zusammen, dann entsteht ein Homozygot, d. h. eine befruchtete Eizelle mit denselben Eigenschaften, wie sie beiden Eltern eigen sind. Handelt es sich jedoch um Eltern, die in bestimmten Eigenschaften von einander abweichen, dann bilden sich Heterozygoten heraus. Ihre Gesamtheit bildet die F_1-Generation mit einheitlichem Typus der dominanten Eigenschaften, d. h. in Wirklichkeit machen sich die rezessiven Eigenschaften oft auch bemerkbar, nur kommen sie nicht voll zum Durchbruch. Dieser Generation folgt dann bei Befruchtung innerhalb ihrer Glieder eine solche, die je nach der Anzahl der Eigenschaften, die bei den beiden Eltern verschieden waren, eine bestimmte Zahl von verschieden aussehenden Individuen aufweist. Unter diesen Nachkommen sind welche, die sich als konstant erweisen, während andere bei der Weiterzüchtung spaltbar sind.

Uns interessiert nun in allererster Linie, ob auch bei Tieren und beim Menschen gleiche Beobachtungen über die Vererbung bestimmter Eigenschaften vorliegen. Bei den Tieren lassen sich die Spaltungsregeln leicht nachweisen, weil wir hier genau so, wie bei den Pflanzen, Organismen aussuchen können, die sich in ganz bestimmten Eigenschaften unterscheiden, im übrigen aber gleich sind, und ferner eine F_1-Generation erzeugen, die fortpflanzungsfähig bleibt. Endlich können wir von konstanten Rassen ausgehen. Wir wollen kurz zwei Beispiele erwähnen, einmal einen Fall, bei dem das Elternpaar, von dem ausgegangen wurde, sich nur in einer Eigenschaft unterschied. So wurden bei der Kreuzung einer konstant schwarzen Rasse von Andalusierhühnern mit Hähnen einer konstant schwarzweißen Rasse eine F_1-Generation mit blau gefiederten Nachkommen erhalten[1]). Läßt man Hühner der letzteren Rasse durch Hähne der ersteren befruchten, dann ist das Ergebnis dasselbe. Läßt man nun die Angehörigen der F_1-Generation sich unter sich weiterfortpflanzen, dann erhält man Nachkommen mit dreierlei Färbung des Gefieders. 25% aller Nachkommen sind schwarz und 25% haben ein schwarz-weißes Gefieder. Diese beiden Gruppen von Individuen erweisen sich bei der Kreuzung unter sich als durchaus konstant. 50% der F_2-Generation besitzen ein blaues Gefieder. Alle blauen Tiere ergeben unter sich gekreuzt, wieder

[1]) *W. Bateson* und *Saunders:* Report of the evolution committee of the royal soc. London 1902/06. — Vgl. ferner *L. Cuénot:* Arch. de zool. expérim. et génér. (1902/03). — *W. E. Castle:* Science. **26**. 287 (1907): ferner die S. 381 zitierten Werke.

Aufspaltung, und zwar nach dem Zahlenverhältnis 1 (schwarz) : 2 (blau) : 1 (schwarz-weiß). Vergleiche die folgende Übersicht:

schwarzes Andalusierhuhn A ♀ — schwarz-weißer Andalusierhahn a ♂

↓

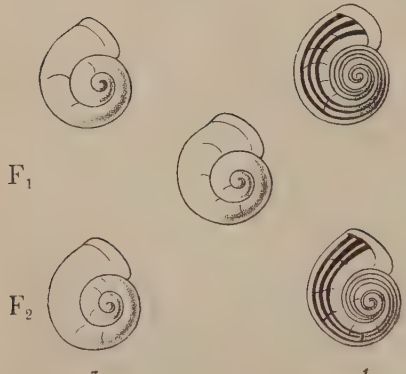
F_1: 100% blau gefiederte Tiere — A ♀ + A ♂ + a ♂ + a ♀

Kombinationsmöglichkeiten:
A ♀ + A ♂ = schwarz gefiedert
a ♂ + a ♀ = schwarz-weiß gefiedert
A ♂ + a ♀ } blau gefiedert.
A ♀ + a ♂ }

↓

F_2	25% schwarz gefiederte Tiere	50% blau gefiederte Tiere	25% schwarz-weiß gefiederte Tiere
F_3 usw. F_x	konstant 100% schwarz gefiederte Tiere	Verhalten wie bei F_1, d. h. es entstehen: ↓	konstant 100% schwarz-weiß gefiederte Tiere
	25% schwarz gefiederte Tiere	50% blau gefiederte Tiere	25% schwarz-weiß gefiederte Tiere
	konstante Rasse	spalten sich wieder im Verhältnis 1 : 2 : 1 auf usw. usw.	konstante Rasse

Abb. 86.

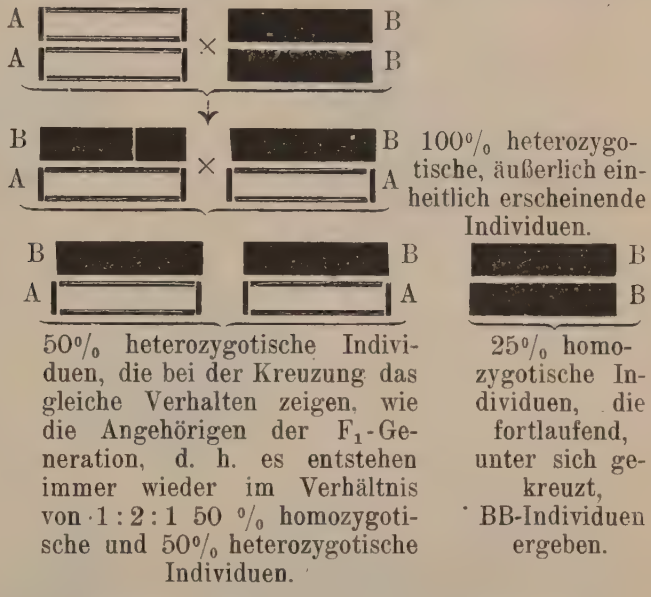


Ein sehr hübsches Beispiel des Ergebnisses der Kreuzung von zwei Individuen, die reinen Linien angehören und sich durch eine bestimmte Eigenschaft unterscheiden, zeigt Abb. 86. Die Versuche sind mit der gewöhnlichen Gartenschnecke, Tachea hortensis, durchgeführt worden[1]). Sie kommt in verschiedenen Rassen vor. Es gibt z. B. solche mit und ohne gebänderte Schalen. Die Schnecken sind hermaphrodit. Die Befruchtung vollzieht sich wechselseitig, d. h. bei der Paarung ist jedes daran beteiligte Individuum Vater und Mutter. Bei der Kreuzung einer „bänderlosen" Schnecke mit einer solchen, deren Gehäuse gebändert ist, entsteht eine F_1-Generation mit ausschließlich „bänderlosen" Individuen. Es dominiert die Eigenschaft „bänderlos". Daß die Nachkommen dieser Generation nicht homozygotisch sind, was von außen nicht festgestellt werden kann, beweist das Ergebnis der Kreuzung innerhalb dieser Generation. Es folgt eine F_2-Generation, in der 25% der Individuen gebändert und 75% bänderlos sind. Von diesen entpuppen sich 25% als homozygotisch, d. h. ihre Nachkommen bleiben in weiteren Generationen bänderlos. Ebenso sind die

[1]) *A. Lang:* Über die Bastarde von Helix horternis und Helix nemoralis. G. Fischer, Jena 1908.

25% gebänderter Individuen homozygotisch. Die übrigen 50% der ungebänderten Schnecken sind heterozygotisch, d. h. sie spalten sich wieder im Zahlenverhältnis 1 : 2 : 1 auf.

Das folgende Schema möge alle derartigen Fälle klarlegen. Wir wollen ganz allgemein das eine männliche oder weibliche, homozygotische Individuum mit AA und den Partner mit BB bezeichnen.



25% homozygotische Individuen, die fortlaufend, unter sich gekreuzt, AA-Individuen liefern.

50% heterozygotische Individuen, die bei der Kreuzung das gleiche Verhalten zeigen, wie die Angehörigen der F_1-Generation, d. h. es entstehen immer wieder im Verhältnis von 1 : 2 : 1 50 % homozygotische und 50% heterozygotische Individuen.

25% homozygotische Individuen, die fortlaufend, unter sich gekreuzt, BB-Individuen ergeben.

Man könnte die F_1-Generation auch „Mischform"-Generation und die F_2-Reihe die aufgespaltene nennen.

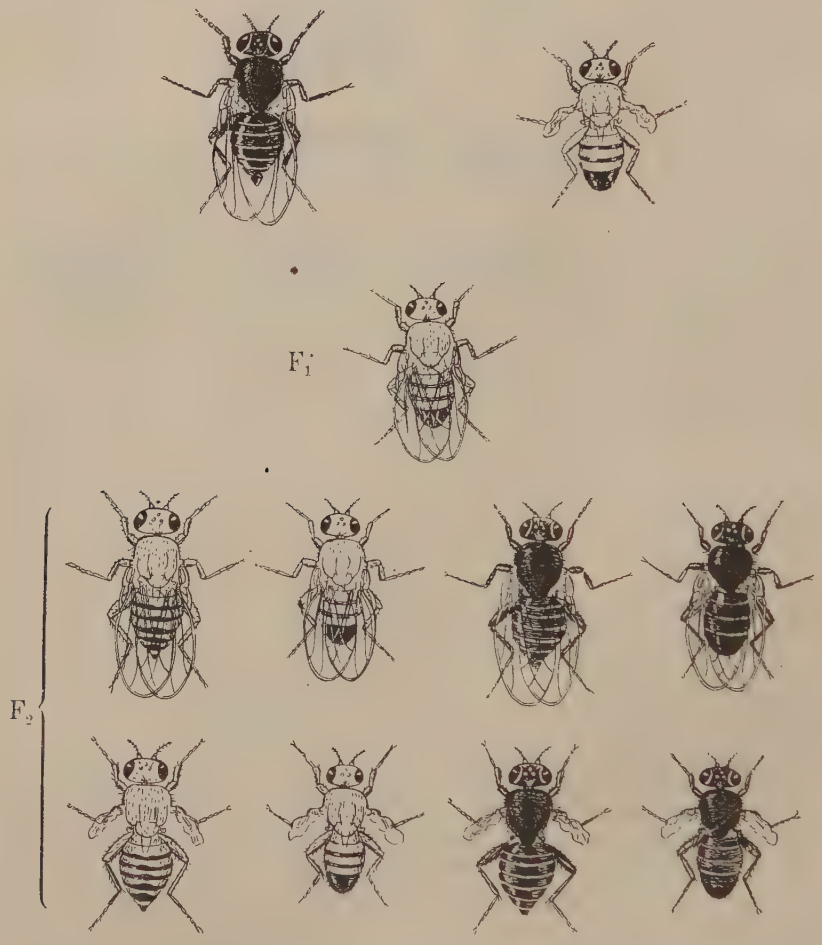
Abb. 87 und 88 zeigen das Ergebnis der Kreuzung von zwei Tierarten, die sich durch zwei Eigenschaften unterscheiden. Die Fruchtfliege, Drosophila melanogaster, liegt dem einen Versuche (Abb. 87) zugrunde. Die Eltern unterschieden sich, wie folgt: Die eine Ausgangsform war wildfarbig und stummelflügelig, die andere schwarz und normalflügelig. Die Eigenschaft „wildfarbig" dominierte in der einheitlich aussehenden F_1-Generation über die von „schwarz". Ferner verhielt sich normalflügelig dominant und stummelflügelig rezessiv. Die F_2-Generation bestand aus vier Gruppen von Individuen mit verschiedenen Eigenschaften. Ihr Zahlenverhältnis war 9 : 3 : 3 : 1 (genau so, wie es S. 391 bei dem Erbsenversuch ausgeführt worden ist).

Abb. 88 stellt das Ergebnis der Kreuzung eines schwarzen, glatthaarigen mit einem weißen, rauhhaarigen Meerschweinchen dar. Die F_1-Generation bestand ausschließlich aus schwarzen, rauhhaarigen Individuen. Die F_2-Generation zeigt die zu erwartende Spaltung auf Grund der S. 390 entwickelten Berechnung unter Zugrundelegung der vier verschiedenen Erbeinheiten und den mit ihnen möglichen Kombinationen. Auch bei den Versuchen mit Tieren kann gezeigt werden, daß schon in der F_2-Generation neue, konstant bleibende Rassen auftreten.

Wenden wir uns nun den Ergebnissen zu, die dafür zeugen, daß auch beim Menschen die Vererbung bestimmter Eigenschaften den er-

wähnten Regeln folgt. A priori ist zu erwarten, daß er keine Ausnahme darstellt. Es fällt jedoch aus naheliegenden Gründen sehr viel schwerer, bei ihm eindeutige Befunde zu erheben, als bei Pflanzen und Tieren, deren Fortpflanzung sich regeln läßt. Zunächst sei bemerkt, daß wir bei den angeführten Beispielen von Vererbung bestimmter Eigenschaften

Abb. 87.

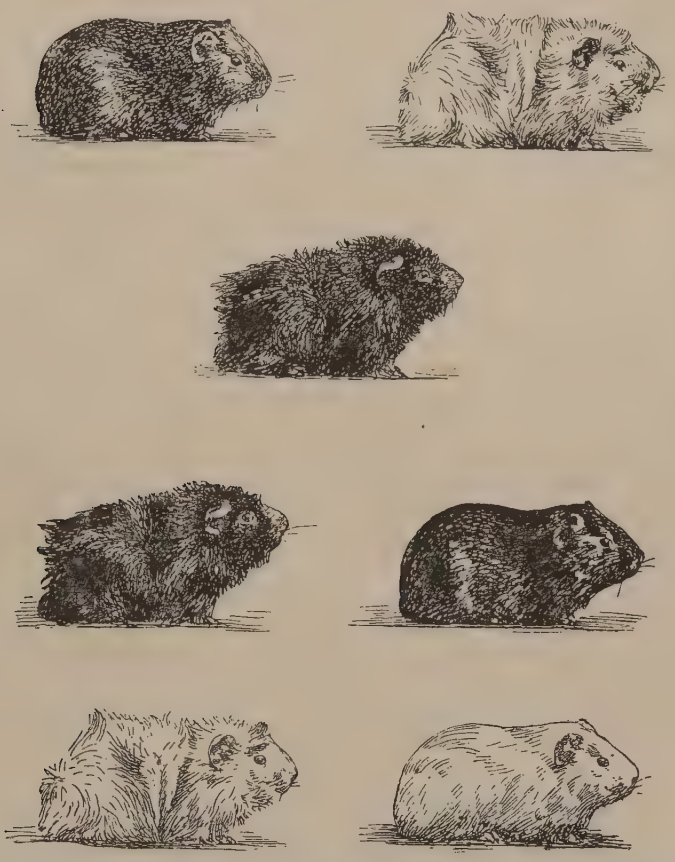


Entnommen: *T. H. Morgan*, Die stofflichen Grundlagen der Vererbung. Übersetzt von *H. Nachtsheim*. Gebr. Borntträger, Berlin 1921.

immer nur diese in Betracht gezogen haben. Es könnte dadurch leicht der Eindruck entstehen, als fände sich in den Geschlechtszellen für diese besonderen Eigenschaften ein isoliertes Merkmal. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse ganz außerordentlich viel komplizierter. Wir haben uns mit voller Absicht nur an klare, leicht zu deutende Beispiele gehalten. Daneben gibt es viele Erfahrungen auf dem Gebiete der Vererbungsforschung, die nur unter Zuhilfenahme von besonderen Annahmen erklärbar

sind. Vor allem muß bedacht werden, daß ja beim Zusammentreffen von Eizelle und Samenfaden und der damit hervorgerufenen Zygote nicht nur jene Eigenschaften übertragen werden. die uns als bei den Eltern verschieden oder gleich auffallen, wie etwa die Farbe der Haare, die Form der Nase, der Ohrmuschel usw., vielmehr kommt die gesamte Summe von Eigenschaften in Frage, die das für ein bestimmtes Individuum Charakte-

Abb. 88.



Nach *Castle.* Entnommen: *Erwin Baur,* Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. 5. u. 6. Aufl. Gebr. Borntträger, Berlin 1922.

ristische ausmachen. Es beginnt die Vererbung mit der Vereinigung der beiden reduzierten Kerne der Geschlechtszellen wirksam zu werden. Schon der Zerfall der Kernsubstanz in Chromosomen ist erblich festgelegt. Ihre Anzahl ist für jede Art spezifisch und darüber hinaus scheinen nach neueren Forschungen noch typische Unterschiede in ihrer Form vorhanden zu sein. Jede weitere Entwicklung der befruchteten Eizelle ist „festgelegt". Es werden ganz bestimmte Formen der Entwicklung durchlaufen, bis schließlich ein Individuum in der Endform fertig gestellt ist, d. h. das

Wachstum abgeschlossen ist[1]). Jede Zelle des Organismus besitzt eine ererbte sogenannte Arteigenheit. Wir sind leider noch außerstande anzugeben, worauf sie beruht. Jede einzelne Zelle arbeitet nach einem allen übrigen Zellen des Organismus gemeinsamen Grundplan. Der Stoffwechsel ist in bestimmten Bahnen festgelegt. Jede Zelle hat einen Funktionscharakter und einen Artcharakter. Die letztere Eigenschaft ist wohl allen Zellen gemeinsam — mit Ausnahme jener Gebilde, die physikalische bzw. mechanische Funktionen erfüllen. Der Funktionscharakter ist etwas für jede Zellart spezifisches. So ist trotz gleichen Artcharakters, z. B. eine Leberzelle mit ihren Inhaltstoffen einer Nierenzelle des gleichen Organismus in vieler Hinsicht fremd.

Eine gewaltige Fülle von „Anlagen" zu bestimmten Eigenschaften kommt bei der Hervorbringung eines Zygoten zur Geltung. In dem unübersehbar großen Mosaik von Einzelerscheinungen in der „Erbmasse" stimmen die aus beiden Geschlechtern fließenden in vielen Punkten überein. Uns fallen jene Fälle in die Augen, in denen ein hervorstechender Unterschied sich zeigt. Beim Menschen stellt jedes einzelne Individuum einen sehr komplizierten Heterozygoten dar. Jede Fortpflanzung bedeutet eine Kreuzung zwischen zwei solchen Heterozygoten. Es dürften wohl kaum zwei Individuen angetroffen werden, die unter sich erblich gleich wären! Nun haben wir S. 390 gesehen, daß schon die Analyse einer Mischform (Bastard), in der vier verschiedene Eigenschaften „stecken", viel Ausdauer erfordert. Steigt die Zahl der Eigenschaften, die durch Kreuzungen in ein Individuum hineingelangen, so wird die Analyse der Erscheinungsformen immer verwickelter. Beim Menschen wird nur ausnahmsweise die Synthese zur Lösung von Vererbungsfragen in Betracht kommen, fast immer wird es sich um eine Analyse auf den besprochenen Grundlagen handeln. Bisher sind im wesentlichen besonders auffallende Merkmale, wie Farbe u. dgl. in ihrem Verhalten bei der Vererbung in Betracht gezogen worden. So wurde z. B. eine Familie geschеckter Neger auf die Gültigkeit der *Mendel*schen Spaltungsregeln untersucht. Es zeigte sich, daß die „Scheckung" dominant war. Die Vererbung bei stattfindender Kreuzung mit nicht gescheckten Individuen entsprach den Erwartungen. Es ist ferner das Verhalten von Albinos, d. h. von Menschen verfolgt werden, bei denen die Pigmentbildung sehr mangelhaft ist. Sie fallen u. a. durch ihre roten Augen und ihr weißes Haar auf. Wir wollen die albinotischen Individuen mit aa und die normal pigmentierten mit A (Faktor für Pigmentbildung) bezeichnen. Die Nachkommen eines aa-Individuums (pigmentarm und rotäugig) und eines A-Individuums werden alle Pigment besitzen, weil die Pigmentlosigkeit rezessiv bleibt, bzw. die Anlage zur Pigmentbildung dominant ist. Wenn nun zwei Aa-Individuen Nachkommen erzeugen, dann ist zu erwarten, daß sich folgendes ereignet: Es kombinieren sich A♂ und A♀ = pigmentierte Individuen; A♂ und aa♀ = pigmentierte Nachkommen, weil A dominiert; A♀ + aa♂ = pigmentierte Individuen und aa♀ und aa♂ = Albinos. Es werden somit $^1/_4$ aller Nachkommen der F_2-Generation albinotisch sein. Aus der Ehe von zwei aa-Individuen werden nur Albinos hervorgehen. Was über die Vererbung des Albinismus

[1]) Vgl. hierzu das tiefgründige Werk von *Valentin Haecker:* Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse (Phänogenetik). Gustav Fischer, Jena 1918. — *Heinrich Prell:* Arch. f. Entwicklungsmech. **52/97**. 447, 460 (1923).

bekannt geworden ist, entspricht den Voraussagen. Sehr eingehend untersucht worden ist die Vererbung einer eigenartigen Anomalie, genannt Brachydaktylie[1]). Sie kommt durch Verschmelzung zweier Fingerglieder zustande. Die Anlage zur Kurzfingrigkeit ist dominant. Eingehend studiert ist ferner die Vererbung der Anlage zu dem bekannten Habsburger Familientypus mit dem vorspringenden Kinn und der charakteristischen Unterlippe[2]). Sie läßt sich als dominante Eigenschaft seit dem 14. Jahrhundert verfolgen.

Unser Interesse fesselt neben der Vererbung morphologischer Eigentümlichkeiten vor allem diejenige von Anlagen bestimmter geistiger Funktionen. Leider lassen sich nicht viele davon scharf umgrenzen und bei verschiedenen Individuen vergleichen. Es gibt einige sogenannte Talente, die sich objektiv feststellen lassen. Hierher gehört in erster Linie das mathematische, das allerdings nicht einheitlich ist, vielmehr recht verschieden ausgebildet sein kann. Es sei an den Raum-Mathematiker, an den „Zahlenkünstler" usw. erinnert. Es ist schon seit langem bekannt, daß es Mathematikerfamilien gibt. Sehr gut abgrenzbar ist ferner das musikalische Talent. Endlich bedarf es für Zeichnen, Malen, plastische Kunst bestimmter Anlagen, d. h. es ist unmöglich durch noch so viel Fleiß und Übung Mathematik, Musik usw. zu erlernen, wenn die Voraussetzung zum Erfolg, nämlich die dazu notwendigen Gehirnzentren mit spezifischer Ausbildung nicht vorhanden sind. Es ist im höchsten Grade wünschenswert, daß die Art der Vererbung von Anlagen zu bestimmten geistigen Leistungen — auch das Sprachtalent ist zu berücksichtigen — verfolgt wird, und zwar nach einheitlichen Gesichtspunkten. Es genügt z. B. nicht, durch eine Umfrage festzustellen, ob Glieder einer Familie musikalisch waren, vielmehr muß ergründet werden, ob der Beruf als solcher (z. B. Kapellmeister) beweist, daß ein besonderes musikalisches Talent vorhanden ist, oder aber es muß, wenn keine solchen Anhaltspunkte vorliegen, an Hand objektiver Prüfung, z. B. die relative und absolute Tonempfindung festgelegt werden usw. Mit Anamnesen ist auf dem Gebiete der exakten wissenschaftlichen Forschung nichts anzufangen. Fragebogenmaterial wird immer sehr zweifelhafter Natur bleiben und wird am besten ganz vermieden. Je umschriebener eine bestimmte Fragestellung verfolgt wird, wie z. B. die Vererbung der absoluten Tonempfindung oder eines bestimmten Anteiles dessen, was wir ganz allgemein mathematisches Talent nennen, um so erfolgreicher werden die Untersuchungen sein.

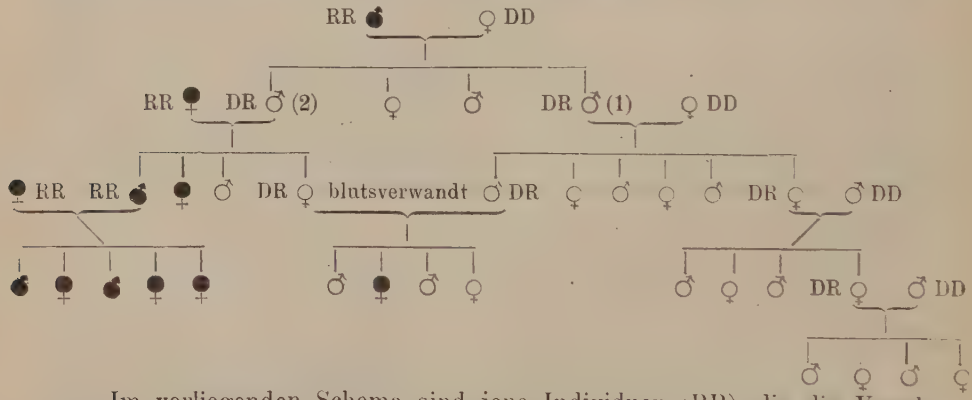
Ferner wird man in Zukunft ohne Zweifel mehr, als es bis jetzt der Fall war, Besonderheiten des Stoffwechsels in Betracht ziehen. Wir wissen, daß manche Individuen Homogentisinsäure ausscheiden. Es ist der Abbau homozyklischer Aminosäuren nicht beendet. Andere scheiden bestimmte Aminosäuren, wie z. B. Zystin, aus. Wir wissen, daß diese Stoffwechselanomalien vererbbar sind[3]).

Gibt es auch eine Vererbung einer Anlage zu einer bestimmten Krankheit? Die Beantwortung dieser Frage ist von der größten praktischen Bedeutung. Sie ist oft gestellt und ebenso oft unrichtig beantwortet worden! Es ist aus nahe liegenden Gründen schwer, auf diesem Forschungsgebiete eindeutige Ergebnisse zu erhalten. Greifen wir z. B.

[1]) *H. Drinkwater:* Proceed. Roy. soc. Edinburgh. 28. 35 (1908); J. of genetics. 2. (1912). — [2]) *V. Haecker:* Zschr. f. indukt. Abstamm. 6 (1911). — [3]) Vgl. Bd. I, Vorl. XXVII.

den folgenden Fall heraus. In einer Familie leiden mehrere Glieder an Leistenbruch. Es ist Dünndarm in den Leistenkanal eingetreten. Eine etwas größere Kraftanstrengung unter Zuhilfenahme der Bauchpresse genügt, um diesen Zustand hervorzubringen. Es liegt ohne Zweifel eine bestimmte Anlage vor, die bewirkt, daß relativ leicht Darm in den Leistenkanal eintritt. Genügt es nun, wenn in mehreren Generationen festgestellt wird, wer einen Leistenbruch hatte und wer nicht? Wir würden, wenn wir uns auf diese Angaben allein stützen würden, ganz gewiß kein klares Bild über die Vererbung jener Anlage erhalten, indem der Bruch als solcher ein äußerlich sichtbares Ergebnis bedeutet, das nur dann zustande kommt, wenn eben Anlaß zu seiner Entstehung gegeben wird. Es kann jemand mit einer hochgradigen Anlage zu einem Leistenbruch behaftet sein und dennoch davor bewahrt bleiben, wenn der Anstoß zu seiner Bildung fehlt. Ebenso kann irgend ein Stoffwechselvorgang unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei besonderer Inanspruchnahme, in bestimmter Richtung beeinflußt werden (z. B. nicht zu Ende geführt werden). Dieser Umstand kann in der Anlage vorhanden sein. Sie macht sich nicht geltend, sofern nicht jene besonderen Bedingungen eintreten. Schon diese Andeutungen lassen es verständlich erscheinen, weshalb es so schwierig ist, zu einem Materiale zu gelangen, das eine eindeutige Beurteilung der Vererbung einer bestimmten Erscheinung ermöglicht.

Betrachten wir einmal einen hypothetischen Fall[1]) einer Krankheitsanlage, und zwar soll es sich um eine rezessive Eigenschaft handeln. Der folgende Stammbaum gibt ihre Vererbung wieder.



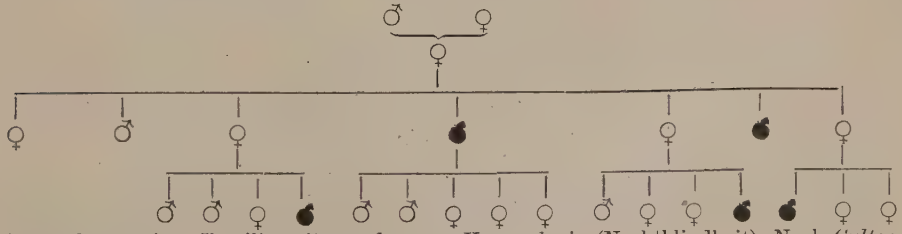
Im vorliegenden Schema sind jene Individuen (RR), die die Krankheit aufweisen, mit ♂ bzw. ♀ angegeben, während die gesunden Individuen (DD) mit ♂ bzw. ♀ gekennzeichnet sind. Es heirate der kranke Mann RR die gesunde Frau DD. Die Nachkommen sind alle heterozygot (DR). Sie erscheinen, weil sie die Krankheitsanlage rezessiv besitzen, gesund. Ein Sohn (1) dieser Familie heirate eine gesunde Frau (DD). Von den Nachkommen ist die Hälfte (DD) vollkommen normal, d. h. auch ohne die Krankheitsanlage. Die andere Hälfte (DR) zeigt gleichfalls keine Krankheitserscheinungen, sie unterscheidet sich jedoch von der ersteren dadurch, daß sie den Krankheitskeim in der Erbmasse mitführt. Heiraten Nachkommen der ersten Hälfte gesunde Individuen, dann entstehen Gene-

[1]) Vgl. hierzu *L. Plate:* Vererbungslehre. Leipzig 1913.

rationen, die vollkommen frei von der Krankheit bleiben, sie aber auch nicht vererben können, weil jede Anlage dazu fehlt. Die Angehörigen der anderen Hälfte erzeugen mit gesunden Individuen fortlaufend Nachkommen, die stets zur Hälfte den DD- und zur anderen den DR-Typus zeigen. Heiratet jedoch ein DR-Individuum ein anderes derselben Einstellung (DR), dann ereignet sich folgendes. Es tritt Aufspaltung ein: DD, DR, RD und RR, d. h. wir haben 25% vollkommen normale Nachkommen (DD) vor uns, 50% scheinbar ganz normale (DR+RD) und 25% mit der Krankheit als solcher Behaftete (RR). Ein solcher Fall wird sich besonders leicht bei einer Ehe unter Verwandten ereignen. So kann in einer Familie eine Krankheit durch viele Generationen hindurch scheinbar verschwinden, um dann plötzlich wieder in Erscheinung zu treten. Betrachten wir endlich noch die folgende Möglichkeit. Es heirate ein RR-(d. h. ein krankes) Individuum ein solches vom Typus RD (nicht krank, jedoch mit Krankheitskeim in der Erbmasse). Die Hälfte der Nachkommen ist dann heterozygot-gesund (DR) und die andere krank (RR).

Der geschilderte Fall zeigt uns, wie durch die Ehe eines kranken Individuums mit einem gesunden bewirkt werden kann, daß scheinbar die in Frage stehende Krankheit mit einem Schlage erlischt. Generationen hindurch wird sie nicht manifest und scheint endgültig beseitigt, bis dann durch Nachkommen, die zwar ohne jede Erscheinungen der Krankheit sind, jedoch in sich in der Erbmasse den rezessiven Krankheitskeim enthalten, die Krankheit wieder hervorbricht, nämlich dann, wenn durch zwei diesen besitzende Individuen die Kombinationsmöglichkeit von RR (vgl. das obige Beispiel) gegeben ist. Von größter Bedeutung ist, daß beständig neben den DR-Individuen auch DD-Formen hervorgehen, die in jeder Hinsicht, soweit die betreffende Krankheit und ihre Anlage in Frage kommen, normal sind.

Ganz eigenartige Fälle stellen solche dar, bei denen sich folgendes ereignet. Die Erkrankung wird nur bei männlichen Individuen manifest. Sie überspringt ferner eine Generation. Nehmen wir an, daß ein kranker Mann eine gesunde Frau heirate. Die F_1-Generation weist nur Nachkommen auf, die keine besonderen Erscheinungen zeigen. Diejenigen der Söhne dieser Generation erweisen sich als gesund. Dagegen ergeben die Töchter, die in keiner Weise Merkmale der betreffenden Krankheit aufweisen, mit einem gesunden Manne verheiratet, Söhne, von denen die Hälfte krank ist! Farbenblindheit, Nachtblindheit (Hemeralopie) und Bluterkrankheit (Hämophilie) folgen diesem Typus. Er sei durch das folgende Beispiel veranschaulicht, wobei ● die kranken und ♀ und ♂ die gesunden bzw. jene Individuen kennzeichnen sollen, die zwar keine Krankheitserscheinungen aufweisen, sie jedoch übertragen, wobei in den erwähnten Fällen nur ♀ in Frage kommt.



Stammbaum einer Familie mit angeborener Hemeralopie (Nachtblindheit). Nach *Culter*.

Mit der Besprechung der erwähnten Fälle haben wir bereits ein Forschungsgebiet betreten, dessen Ergebnisse der Erklärung des Mechanismus der Vererbung gewisse Schwierigkeiten bereiten. Wir bemerken, daß bei der Hämophilie bei an sich recht kräftig aussehenden männlichen Individuen nur eine ganz bestimmte Abweichung vom Normalen vorhanden ist. Das Blut zeigt verzögerte Gerinnung. So kommt es, daß selbst eine kleine Wunde (das Ziehen eines Zahnes, Nasenbluten) unter Umständen zum Tode führen kann. Die weiblichen Nachkommen zeigen diese Erscheinung nicht — sie würden ja auch bei der ersten Menstruation ausgemerzt! In ihren Eizellen sitzt die Besonderheit, die bei einem Teil der männlichen Nachkommen zur Auswirkung kommt.

Wir haben uns mit Absicht nur an leicht verständliche Beispiele gehalten. Wir würden jedoch eine ganz verkehrte Vorstellung erwecken, wenn wir nicht noch mit allem Nachdruck betonen würden, daß gerade beim Menschen infolge der Vermischung sehr vieler Rassen mit ihren Besonderheiten ein nicht übersehbares, außerordentlich buntes Gemisch von Einzelformen (Individuen) entstanden ist. Greifen wir zwei beliebige Paare heraus, dann haben wir eine Fülle von Eigenschaften vor uns, die wir gar nicht abgrenzen und erkennen können. Wir können verfolgen, ob eine bestimmte Augenfarbe dominant oder rezessiv, und zwar in beiden Fällen verschiedenen Grades ist. Wir können uns für das Verhalten krauser und nicht krauser Haare interessieren, wenn sich zwei Individuen, die sich durch dieses Merkmal unterscheiden, vermehren. Dabei müssen wir immer eingedenk bleiben, daß das, was unsere Augen erkennen, keine Einheit darzustellen braucht. Wir sprechen z. B. von der schwarzen Haut des Negers. Ist die schwarze Farbe nun einem bestimmter Erbfaktor zu verdanken, oder ist sie das Endergebnis, die Resultante, vieler zusammenwirkender Faktoren? Im letzteren Falle hätten wir bei der Kreuzung von weißen und schwarzen Individuen ein ganz anderes Ergebnis zu erwarten, als wenn wir es nur mit zwei verschiedenen Merkmalen zu tun haben. Es lassen sich durch Kreuzungsversuche bestimmte Farben, wie gelb usw., die anscheinend gleich sind, geradezu analysieren. Es ist eine verlockende, wenn auch schwierige Aufgabe, gleich erscheinende, jedoch im Kreuzungsversuch als ganz verschieden enthüllte Farbstoffe, chemisch auf ihre Unterschiede zu prüfen. Wir müssen ferner stets auch an die Möglichkeit von Mutationen denken. Nicht in Frage kommen für die Vererbungsfragen die zahlreichen Modifikationen, d. h. äußerlichen Veränderungen, die von Nahrungseinflüssen, der ganzen Lebensweise usw. abhängen. Sie bringen in eine bestimmte Generation eine weitere bunte, jedoch nicht tief greifende Mannigfaltigkeit hinein. Interessant ist, daß selbst eineiige Zwillinge sich in ihrem Aussehen, der Körpergröße usw. nicht vollkommen decken. Ihre Ähnlichkeit ist sehr groß, und dennoch finden sich Unterschiede.

Die Gesetze und Regeln der Vererbung müssen vielmehr, als es bisher der Fall war, Allgemeingut aller Gebildeten werden, hängt doch von ihrer Kenntnis und den durch sie vermittelten praktischen Nutzanwendungen das Schicksal ganzer Völker ab. Wir sehen in der Weltgeschichte ganze Völker empor steigen, zu großer Macht und Bedeutung gelangen und wieder niedersteigen. Wir haben die Pflicht, nachzuforschen, ob diesen Erscheinungen unabänderliche Gesetze zugrunde liegen, oder aber, ob die Kultur Schäden mit sich bringt, die geeignet sind, sie,

wenn eine bestimmte Höhe erreicht ist, wieder zu vernichten. Es läßt sich nun leicht folgendes feststellen. Volksschichten und Völker, die auf niederer Kulturstufe stehen, zeigen eine lebhafte Vermehrung. Nur der Tod, der schon Säuglinge und ältere Kinder ausmerzt, verringert die Zahl des heranwachsenden Geschlechtes. Je mehr Individuen empor streben und vereint eine höhere Kulturstufe erklimmen, um so mehr steigern sich jene Momente, die gerade diese Tüchtigen nicht, wie es sein sollte, zum Träger der Kultur für weitere Generationen machen. Das Heiratsalter rückt immer weiter hinaus. Die Kinderzahl wird künstlich beschränkt. Mehr und mehr fallen die Bevölkerungsschichten auseinander. Die unteren Schichten vermehren sich weiter stark. Aus ihnen gehen auch tüchtige Elemente hervor. Sie treten aber sofort in die Reihe jener, die ihre Fortpflanzung regulieren und stark beschränken. Es überwuchert damit mit der Zeit das weniger wertvolle Element das wertvollere, und so steigt ein ganzes Volk von der erreichten Höhe wieder abwärts. Es darf nicht verschwiegen werden, daß der moderne Krieg mit seiner Ausnützung von Erfindungen zur Massenvernichtung von Menschenleben, ungünstig auf die Auslese eines Volkes wirken muß. Es kann nicht ohne Wirkung bleiben, wenn Millionen von jugendlichen, tüchtigen Männern ausgemerzt werden.

Keine Gesetze und keine Verordnungen, keine Aufrufe und keine Propaganda vermögen hier helfend einzugreifen. Helfen kann nur die Verbreitung von Wissen und von Verantwortlichkeitsgefühl dem ganzen Volke und darüber hinaus der ganzen Menschheit gegenüber. Solange die starke Beschränkung der Kinderzahl bei den eine höhere Stufe der Kultur erreichenden Individuen andauert, und zugleich die Nachkommenschaft der mit weniger guten Erbeigenschaften ausgestatteten Volksschichten wenigstens im Verhältnis zu derjenigen der zuerst genannten Schichten im steigen ist, muß es mit Naturnotwendigkeit zu einem Niedergang kommen. Nicht nur sinkt die Anzahl der Tüchtigen, vielmehr vermindert sich auch die Möglichkeit günstiger Kreuzungen. So lange die Begeisterung für die staunenswerten Erfolge der Forschung auf dem Gebiete der Pflanzen- und Tierzucht nur diesen Organismen gilt, und man nur ein Verständnis für eine Unterstützung dieses praktisch so wichtigen Zweiges der Wissenschaft hat und nicht auch die so klar vorgezeichneten Folgerungen für die Menschen aus ihnen zieht, wird es unmöglich sein, zu verhindern, daß sich das Schicksal der Völker des Altertums wiederholt.

Wenden wir uns noch kurz einem Gebiet der Vererbungsforschung zu, das in den letzten Jahren ganz besonders ausgebaut worden ist, und auf dem vielleicht in nicht zu ferner Zeit chemische und physikalische Forschungsmethoden mit eingreifen und morphologisches Geschehen in Beziehung zu bestimmten Funktionen bringen können. Es handelt sich, kurz gesagt, um die Frage, ob es nicht möglich ist, aus der Betrachtung des Aussehens und des Verhaltens bestimmter Anteile der gesamten Chromosomen einer in Entwicklung begriffenen Zelle Anhaltspunkte für die Spaltungsregeln und darüber hinaus für andere Erscheinungen auf dem Gebiete der Vererbung zu erlangen. Betrachten wir nochmals (vgl. S. 369) die Geschlechtszellen, die Gameten. Sie sind dann für die Bildung eines neuen Wesens vorbereitet, wenn eine Reduktion des Kernmateriales um die Hälfte stattgefunden hat. Die reife, bzw. vorbereitete Geschlechtszelle hat die Hälfte der Chromosomenanzahl aller

Abb. 89.

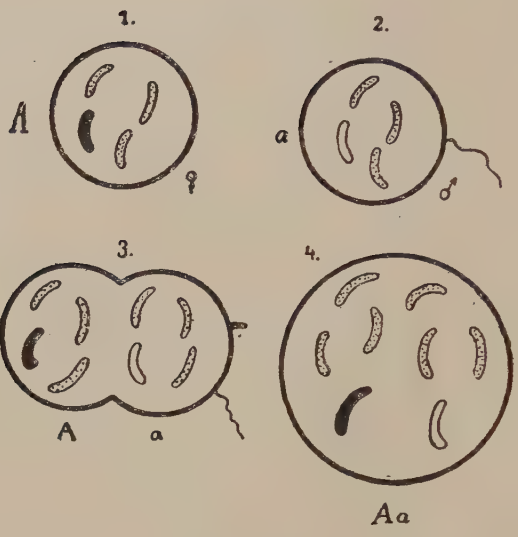
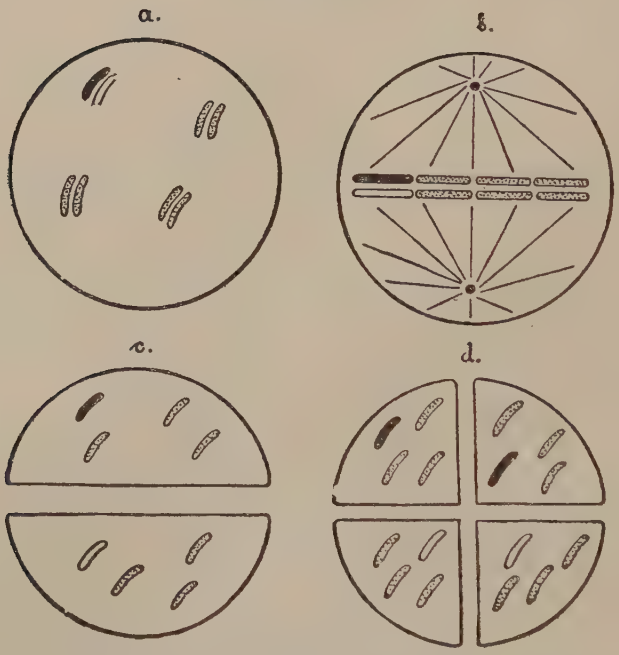


Abb. 90.



Entnommen: *Richard Goldschmidt,* Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Gebr. Bornträger, Berlin 1920.

übrigen Zellen des betreffenden Organismus. Ist die Zygote gebildet, d. h. haben sich die Kernmassen beider Gameten vereinigt, dann ist eine Zelle

entstanden, die Doppelnatur zeigt. Sie enthält 50% Chromosomen des Samenfadens und 50% der Eizelle. Alle Zellen, die in den Zygoten ihren Ausgang nehmen, und das sind alle Zellen eines Organismus, übernehmen dadurch jene Doppelnatur, indem sie von beiderlei Arten von Strukturelementen (Chromosomen) gleich viel übernehmen. So entsteht ein neues Wesen mit ungezählten Zellen und jede wurzelt in der befruchteten Eizelle. Es selbst bringt wieder Geschlechtszellen hervor. Wieder setzt die Reduktion ein.

Wir wollen hier nicht die interessanten Ergebnisse der Forschungen über das Verhalten der Chromatinsubstanz bei der Vorbereitung der befruchteten Eizelle und auch nicht die Bildung der Chromosomen, ihr Verhalten usw. besprechen[1]), sondern nur im Sinne der Anregung zu weiteren Studien das Interesse für jene zum Teil noch heiß umstrittenen Gedankengänge wecken, die angeregt durch Studien von *Boveri*[2]) zu einem außerordentlich weit ausholenden Vorstellungskomplex über die Übertragung von Erbeinheiten geführt haben. Vor allem ist es die Idee des Faktorenaustausches und der Koppelung, die zur Zeit die Forschung auf diesem Gebiete beherrscht. Sie knüpft sich vor allem an interessante Versuche an Fliegenarten (Drosophila) an[3]).

Wir wollen an einem einfachen Beispiel[4]) dartun, wie die Forschung über die Vererbung mehr und mehr dazu übergeht, die einzelnen „Gene" = Erbeinheiten, die wir als sehr stabil erkannt haben und deren Zusammenwirken die spezifische Erscheinungsform des Organismus bedingt, in der Zahl der Chromosomen zu lokalisieren und dem Verhalten der einzelnen davon bei den Zellteilungen nachzugehen. Stellen wir uns vor, daß ein bestimmtes Chromosom eine ganz bestimmte Eigenschaft bedinge, und zeichnen wir dieses unter Außerachtlassung der Bedeutung der übrigen Chromosomen, die in der Abb. 89 punktiert eingezeichnet sind, besonders aus, und zwar soll das schwarz bezeichnete Chromosom bedeuten, daß das betreffende Individuum (es sei die Mutter) ein schwarzes Fell besitze und diese Eigenschaft weiter vererbe. Der Vater soll ein weißes Fell haben. Das entsprechende Chromosom ist in der Abbildung weiß gezeichnet. Jede Geschlechtszelle soll zunächst über acht Chromosomen verfügen. Es erfolgt die Reduktion, so daß die beiden Gameten mit je vier Chromosomen zusammentreten. 1 und 2 stellen in Abb. 89 die reifen Geschlechtszellen dar, und zwar bedeutet 1 die Eizelle und 2 die Samenzelle. In 3

---

[1]) Vgl. hierzu *V. Grégoire:* La Cellule. **5**. 26 (1910). — *V. Haecker:* Allgemeine Vererbungslehre. 2. Aufl. 1912. — [2]) *Th. Boveri:* Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Gustav Fischer, Jena 1904. — *R. Fick:* Vererbungsfragen, Reduktions- und Chromosomenhypothesen, Bastardregeln. Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch. **5**. 16 (1906). — *E. Strasburger:* Jahrb. d. wissensch. Botanik. **5**. 45 (1908). — [3]) *T. H. Morgan*: Zahlreiche Arbeiten in Proceed. of the soc. of experim. biol. von Bd. **7** (1910) an; J. of experim. zool. **11** (1911) und weitere Bände; Science. **32** (1910) und folgende Bände. Ferner: Die stofflichen Grundlagen der Vererbung. Übersetzt von *H. Nachtsheim.* Gebr. Borntträger, Berlin 1921. — Eingehend besprochen und mit viel Literaturangaben versehen sind die ganzen Probleme bei *H. Stieve:* Ergebnisse der Anat. und Entwicklungsgeschichte. **24**. 491 (1923). — [4]) Vgl. hierzu *Richard Goldschmidt:* Einführung in die Vererbungswissenschaft. 4. Auflage. Wilhelm Engelmann, Leipzig 1923; Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Gebr. Borntträger, Berlin 1920. — Vgl. auch *C. Correns* u. *R. Goldschmidt:* Die Vererbung und Bestimmung des Geschlechtes. Ebenda. 1913. — Vgl. auch *W. S. Sutton:* Biol. Bull. 8 (1903).

ist die Befruchtung dargestellt. 4 zeigt uns den Chromosomenbestand des Bastardes.

Dieser Bastard enthält Geschlechtszellen, die ihrerseits wieder den Reifevorgang mit erfolgender Reduktion der Chromosomenzahl durchmachen. Er ist in Abb. 90 dargestellt. Die Chromosomen ordnen sich paarweise, und zwar besteht jedes Paar aus den homologen väterlichen und mütterlichen Chromosomen. Es kommen, wie *a* in Abb. 91 darlegt, drei Paare von Chromosomen zusammen, deren Einfluß wir oben offen gelassen haben, und ferner das Paar für schwarze und weiße Fellfarbe. Nun erfolgt die Reduktionsteilung (*b* und *c* in Abb. 90). Jede Tochterzelle erhält drei punktierte Chromosomen und entweder ein schwarzes oder ein weißes. In *d* in Abb. 90 sind die vier Zellen der zweiten Reifeteilung dargestellt.

Abb. 91 stellt die vier Möglichkeiten der Kombination der beiden Sorten von Geschlechtszellen bei der Kreuzung solcher Mischformen (Bastarde) dar. In 1 finden wir zweimal das Chromosom „schwarzfellig", in 4 zwei weiße Chromosomen, d. h. zweimal das Gen „weißfellig". In 2 und 3 sind die beiden übrig bleibenden Kombinationsmöglichkeiten wiedergegeben, d. h. es findet sich in der befruchteten Eizelle je ein Chromosom „weißfellig" und ein solches „schwarzfellig".

Bezeichnen wir das Chromosom, das die Eigenschaft hat, die schwarze Farbe des Felles zu bestimmen mit A und dasjenige, das die weiße Farbe bedingt, mit a, dann ergeben sich die folgenden vier Kombinationen: A A = schwarzfellig, a a = weißfellig und endlich A a. In der letzteren Zusammenstellung der Chromosomen finden sich die Chromosomen „schwarz- und weißfellig" zusammen vor. Was nun das betreffende Individuum für eine Fellfarbe erhält, hängt davon ab, welche Farbe dominant und welche rezessiv ist. Auf alle Fälle können, wie ein Blick auf die Abb. 91 ergibt, aus 1 und 4 niemals heterozygotische Individuen hervorgehen, sondern nur homozygotische, denn 1 ist ja nur im Besitz von schwarzen und 4 von weißen Chromosomen. Nur dann, wenn 1 und 4 gekreuzt werden, setzt der ganze Vorgang, den wir soeben geschildert haben, wieder ein. Wieder entstehen Bastardformen.

Was geschieht, wenn z. B. 2 mit 4 gekreuzt wird? Abb. 92 zeigt das Ergebnis. Individuum $\underbrace{\text{A a}}_{\text{hetero-zygot}}$ und $\underbrace{\text{a a}}_{\text{homo-zygot}}$ liefern die Gameten $\underbrace{\text{A,}}_{\text{homo-zygot}}$ $\underbrace{\text{a (♀) und a (♂).}}_{\text{homozygot}}$

Es entstehen zu je 50% die Formen $\underbrace{\text{A a}}_{\text{heterozygot}}$ und $\underbrace{\text{a a.}}_{\text{homozygot.}}$

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß der zuerst geschilderte und in Abb. 91 dargestellte Fall einer F_1-Generation nach erfolgter Kreuzung von Rassen mit einem verschiedenen Merkmal vollkommen entspricht. Vergleiche hierzu S. 384. Der in Abb. 92 geschilderte Fall entspricht einer Rückkreuzung einer Mischform mit der einheitlichen

Abb. 91.

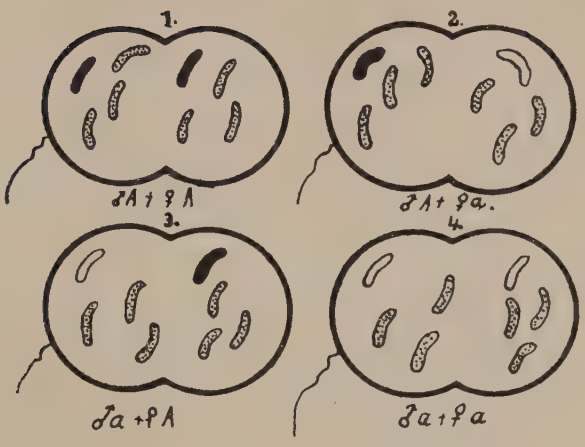
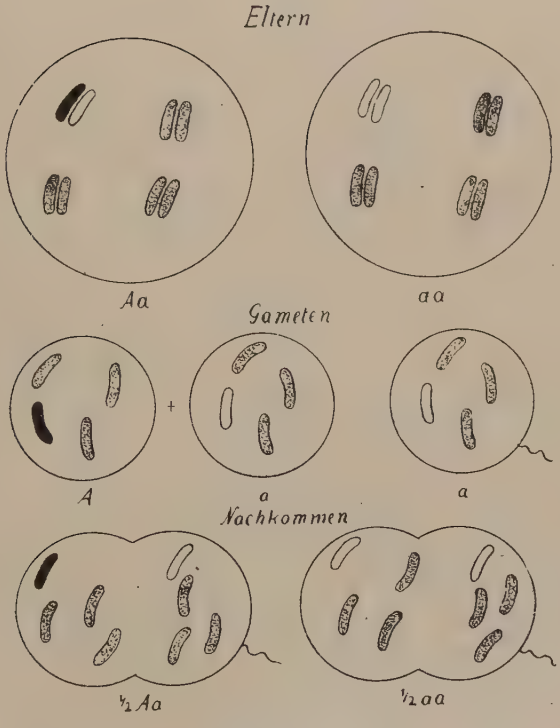


Abb. 92.



Entnommen: *Richard Goldschmidt*, Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Gebr. Borntträger, Berlin 1920.

Form eines der Eltern. Auch hier decken sich der ganze Vorgang und das Ergebnis mit dem S. 388 mitgeteilten Versuch. Wir sehen hier an Hand

bestimmter Chromosomen das wiedergegeben, was dort an Hand bestimmter Vorstellungen abgeleitet worden ist. Die Idee bestimmter Erbfaktoren ist in der Chromosomenlehre durch die Lokalisierung der einzelnen Gene in bestimmte Chromosomen bzw. in Teile von solchen abgelöst.

Im Vordergrund des Interesses steht die folgende Beobachtung[1]). Nach dem ganzen Verhalten der Chromosomen, ihrer Bildung, ihrer Teilung, ihrer paarweisen Zusammenlagerung usw. muß erwartet werden, daß sie stets in gerader Anzahl auftreten. Zur großen Überraschung wurde nun gefunden, daß in den Geschlechtszellen mancher Insekten sich eine ungerade Anzahl von Chromosomen findet, und zwar zumeist in jenen von männlichen Individuen. Ist z. B. die weibliche Geschlechtszelle mit 22 Chromosomen ausgestattet, dann finden sich in der männlichen nur 21. Nun gehören die Chromosomen als Elemente väterlicher und mütterlicher Abkunft paarweise zusammen. Beim Männchen fehlt jedoch dem einen Chromosom (X-Chromosom genannt) der Partner, während beim Weibchen zwei X-Chromosomen vorhanden sind. Bei der Reifeteilung der Geschlechtszelle werden die Chromosomen je zur Hälfte auf die beiden Tochterzellen verteilt, so daß in der Regel beide von jeder Chromosomenform eine enthalten. Sobald jedoch einem Chromosom der Partner fehlt, muß die eine Tochterzelle das erwähnte, ungerade X-Chromosom erhalten, während die andere ein Chromosom weniger bekommt. Diese Voraussetzung trifft in der Tat zu. Daher kommt es, daß die zur Befruchtung bereiten Eizellen alle ganz gleichmäßig über die gleiche Chromosomenzahl verfügen, also im genannten Beispiel über 11, während bei den männlichen Zellen solche mit ebenfalls 11 und solche mit nur 10 Chromosomen vorhanden sind. Vereinigen sich nun jene Zellen mit je 11 Chromosomen, dann entsteht eine befruchtete Zelle mit 22 solchen, d. h. es ist der Grund für die Entstehung eines Weibchens gelegt. Kommen jedoch eine Eizelle mit 11 und eine männliche Zelle mit 10 Chromosomen zusammen, dann enthält die Zygote insgesamt 21 Chromosomen. Es entwickelt sich ein Männchen. Mit dieser interessanten Beobachtung, die sehr bald erweitert werden konnte, ist die S. 389 erwähnte Schlußfolgerung, wonach die eine Geschlechtszelle einheitlich weiblich oder männlich und die andere in zwei Formen auftritt, nämlich in einer „männlichen“ und einer „weiblichen“, durch einen klaren Befund sichergestellt. Der Umstand, daß bei Organismen, bei denen die Eizelle in zwei Formen auftritt, während die männliche Geschlechtszelle einheitlicher Natur ist — wie z. B. bei den Lepitopteren —, der Annahme entsprechend bei der letzteren ausschließlich eine bestimmte Chromosomenanzahl angetroffen wird, während die erstere in zwei Zellarten zerfällt, wovon die eine ein Chromosom mehr als die andere besitzt, hat der Chromosomenlehre eine feste Grundlage gegeben[2]).

---

[1]) *H. Henking:* Z. f. wissenschaftl. Zool. **49**, **50**, **51**, **54** (1890—1892). — *C. E. Mac Clung:* Biol. Bull. **3** (1902). — *E. B. Wilson:* J. of the experim. zool. **3** (1906); Science. **22**. 500 (1906); **29**! (1909). — *K. Mulsow:* Arch. f. Zellforschung. **9** (1912). — *J. Seiler:* Ebenda. **13** (1914); Zeitschrift für induktive Abstammung. **18** (1917). — [2]) Vgl. auch *A. S. Parkes:* Quart. J. of microscop. sc. **67**. 617 (1923).

Uns kann es nicht befriedigen, daß diese wundervollen Früchte einer planmäßigen experimentellen Arbeit allein am Baume der Morphologie gereift sind. Wir möchten mit dem Substrat „Chromosom" eine bestimmte Funktion verknüpfen! Unser Auge sieht die Teilungsvorgänge. Wir erkennen das besondere Verhalten bestimmter Chromosome, und damit wächst die Hoffnung, daß es mit der Zeit gelingen wird, einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem Chromosom und einer bestimmten Erscheinungsform auffinden zu können. Was bedeutet das Gen „schwarzfellig"? Ist in der Haut, den Haaren usw. z. B. ganz allgemein ein „farbloser" Farbstoff vorhanden, der zur Überführung in eine bestimmte Farbe einer Umwandlung bedarf? Wir kennen viele Farbstoffe, die in reduziertem Zustand farblos sind und sofort wieder Farbe annehmen, sobald Sauerstoff übertragen wird. Es wäre denkbar, daß jeder Organismus in vieler Beziehung ganz einheitlich angelegt wird — in einer Art von neutraler Konstitution. Die Erbeinheiten allgemeiner Art liefern in ihrer Gesamtheit den ganzen Aufbau des einzelnen Wesens. Nun treten vielleicht Gene mit Sonderfunktionen hinzu, die dem allgemeinen Bauplane Besonderheiten einfügen. Hier greifen ganz bestimmt Stoffwechselvorgänge ein. Jene Gene, die bei der Zerteilung in die einzelnen Zellen übergehen, entfalten bei geeigneten Bedingungen ihren Einfluß und lenken bestimmte Stoffwechselvorgänge in bestimmte Richtungen. So kommt es bald zur Bildung eines weißen, bald zu einer solchen eines schwarzen usw. Farbstoffes. Gewiß liegen einer Farbe oft Gemische von Farbstoffen zugrunde, die sich zum Teil ganz überdecken. Es sind dann viele Erbeinheiten wirksam. Manche Vorgänge werden durch die Anwesenheit von bestimmten Genen verhindert. Es wird eine Eigenschaft rezessiv. Ein anderes Gen treibt einen Vorgang in bestimmte Richtung. Das andere kommt nicht zur Wirkung, weil ihm vielleicht das Ausgangsmaterial in der Zelle fehlt. Es ist vom anderen Gen verwandelt worden. Oder aber es sind die Bedingungen für die Wirkung des einen Gens günstiger als für das andere. Es ergeben sich viele Ausblicke, die uns die Hoffnung geben, daß es gelingen wird, auch mit dem Rüstzeug der physiologischen Forschung erfolgreich in die Vererbungsprobleme einzugreifen.

Schließlich wollen wir noch darauf hinweisen, daß in neuerer Zeit damit begonnen worden ist, das, was Konstitution eines Organismus genannt worden ist, mit Gedankengängen und Vorstellungen zu durchleuchten, die in vieler Hinsicht aus der Forschung über die Vererbung bestimmter Eigenschaften hervorgegangen sind[1]). Niemals kann die Konstitutionsforschung etwas für sich Bestehendes sein! Sie kann nur einen Teil der Vererbungsforschung darstellen, soll sie sich nicht vom Boden der exakten Forschung entfernen. Stellen wir uns auf den Standpunkt, daß jedes Wesen das Ergebnis der Wirkung der Summe der Gene ist, die bei der Bildung der Zygote zusammengekommen sind, und daß noch äußere und innere Einflüsse imstande sind, das betreffende Individuum und nur es und nicht auch zugleich ohne weiteres seine Nachkommen zu beeinflussen (Modifikationen), und endlich unter Umständen aus noch unbekannten Gründen das eine oder andere Gen in seiner Wirkung dauernd

[1]) Vgl. *Julius Bauer:* Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. J. Springer, Berlin 1917. — *L. Hirszfeld:* Klin. Wschr. **3**. 1180 (1924).

ausgeschaltet werden kann (Mutation), dann ist kein Platz mehr für vage Vorstellungen über Dispositionen für bestimmte Krankheiten usw. Der Stand der ganzen Erforschung des Werdens der einzelnen Organismen zwingt uns in jedem Einzelfalle zu klaren, eindeutigen Fragestellungen.

Unendlich mannigfaltig sind die gerade beim Menschen zusammenströmenden Möglichkeiten der Kombinationen der Erbeinheiten. Im Laufe der Zeit sind die Individuen der einzelnen Rassen so durcheinander gekreuzt worden, daß es ganz unmöglich ist, alle die Faktoren in Rechnung zu setzen, die z. B. in der F_2-Generation und darüber hinaus in weiteren Generationen der verschiedenen Glieder der Familien sich als verschiedenartig von den Eltern herausstellen, von denen aus die Verfolgung des Stammbaumes anhebt. Es wäre von der größten Bedeutung, wenn für die nächsten Jahrhunderte schon jetzt Material gesammelt, d. h. besonders charakteristische Fälle genau analysiert und für die spätere Forschung festgelegt würden. Es fehlt gerade bei uns noch sehr an gründlich untersuchtem Material. Jeder einzelne Arzt muß Forscher sein! Er kann durch Sammlung guter Beobachtungen die erwähnten Forschungsgebiete in vieler Hinsicht fördern.

Wir haben eine sehr wichtige Frage von grundlegender Bedeutung als nicht gelöst bezeichnet, nämlich die Frage nach der Vererbung erworbener Eigenschaften. Wir möchten mit allem Nachdruck betonen, daß bis jetzt kein einziger Fall von behaupteter Vererbung von solchen anerkannt ist, und dennoch darf die Forschung auf diesem Gebiete nicht eingestellt werden. Die Möglichkeit der Beeinflussung von Geschlechtszellen ist gegeben. So hat man beobachtet[1]), daß der Kartoffelkäfer (Leptinotarsa decemlineata), wenn er im Puppenstadium einer Temperatur von etwa 35° und trockener Luft ausgesetzt wird, eine andere Färbung aufweist als solche, die aus unter normalen Verhältnissen gehaltenen Puppen stammen. Die Nachkommen zeigen jedoch nie eine andere Färbung, als sie normalerweise den betreffenden Käfern zukommt. Es hat somit keine Beeinflussung der Gene stattgefunden. Nimmt man jedoch ausgewachsene Käfer, dann zeigen diese, da ihre Färbung bereits fixiert ist, keine Farbänderung, wenn die oben erwähnten Bedingungen hergestellt werden, wohl aber ist sie bei den Nachkommen zu finden. Die erhöhte Temperatur wirkt im Mutterleibe auf die Eizellen ein und bewirkt bestimmte Veränderungen.

Es sind noch andere Beispiele ähnlicher Art bekannt. Sie müssen noch genauer analysiert werden. Handelt es sich um einen äußeren Einfluß, der die gesamten Zellen des diesem ausgesetzten Organismus treffen, oder werden zunächst nur die somatischen Zellen betroffen, die dann durch Wechselbeziehungen mit den Geschlechtszellen diese in bestimmter Richtung beeinflussen? Endlich können natürlich auch die Geschlechtszellen allein betroffen sein. Es ist auch die Frage aufgetaucht, ob Spermatozoën durch bestimmte Einflüsse so verändert werden können, daß die befruchtete Eizelle in ihrer Entwicklung beeinflußt wird. Bis jetzt liegt kein eindeutiger

[1]) *W. L. Tower:* Papers of the Station of experimental evolution. New York. Nr. 4. Washington 1906. — Vgl. auch *P. Kammerer:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. 28. 447 (1909).

Beweis für etwas Derartiges vor[1]). Wir berühren dieses vielumstrittene Gebiet aus folgenden Erwägungen heraus: Wir haben von Genen gesprochen, und diese sind in engstem Zusammenhang mit den Chromosomen entstanden. Das führt unmittelbar zu der Fragestellung, ob neben diesen in der Eizelle keine anderen Substrate bei der Übertragung von bestimmten Eigenschaften beteiligt sind. Es ist möglich, aber nicht wahrscheinlich, daß nur Bestandteile der Kernsubstanz für die Vererbung in Frage kommen. Einstweilen müssen wir unbedingt auch mit den anderen Zellbestandteilen rechnen. Es könnte ganz gut sein, daß in der Tat die Gene etwas in der Regel vollkommen Unabänderliches darstellen und in dem ganzen fließenden Leben das ewig Feststehende sind, und daß daneben im Protoplasma Bedingungen vorkommen, die unter besonderen Verhältnissen beeinflußbar sind. Vielleicht hat bei den erwähnten Versuchen an Käfern die hohe Temperatur das Protoplasma der Eizellen verändert. Es gibt jedoch auch noch eine andere Möglichkeit. Wir wissen, daß der Ablauf jeder chemischen Reaktion an die herrschenden Bedingungen gebunden ist. Es kann z. B. ein bestimmtes Ferment oder ein Inkretstoff zur Stelle sein und deshalb nicht wirken, weil die für seinen Einfluß notwendigen Bedingungen fehlen. Es kann aber auch eine Reaktion zwischen zwei Verbindungen ganz verschieden verlaufen, wenn die Bedingungen geändert werden. So könnte ein Gen unveränderbar und mit gleichbleibender Wirkung zugegen sein und dennoch eine andere Färbung (Reaktion) zustande kommen, weil z. B. das Substrat, das im Protoplasma zugegen ist und das Ausgangsmaterial zur Herstellung des Farbstoffes bildet, verändert ist. Oder es sind andere Bedingungen entstanden. Es braucht ja z. B. nur die Verteilung eines bestimmten Farbstoffes eine verschieden feine oder seine Konzentration eine andere zu sein, und schon entsteht der Eindruck einer anderen Färbung[2]).

So zahlreich bereits, wie wir gesehen haben, Antworten auf Fragen über Einzelheiten des Mechanismus der Vererbung eingelaufen sind, so unendlich groß ist noch das Unbekannte! Eine einzige Frage mag das belegen. Der Zygot, jene Zelle, in der zwei um die Hälfte ihres Chromosomenmateriales verringerte Geschlechtszellen sich vereinigt haben, ist für das sich bildende Wesen und darüber hinaus für alle sich anschließenden Generationen maßgebend. Er birgt seinerseits in sich Eigenschaften, die auf weite Generationen zurückgehen, die vor ihm waren. Nun teilt sich diese Zelle und läßt Zellen mit ganz verschiedenem Bau und verschiedenen Funktionen hervorgehen. Das Gen, das die Funktion hat, schwarze Haare hervorzubringen, d. h. den Chemismus, der dazu notwendig ist, anzuregen, entfaltet nicht in Nierenzellen usw. diese Wirkung, sondern in ganz bestimmten Zellenarten. Es würde in anderen Zellen, auch wenn es anwesend wäre, ohne jeden Einfluß sein, weil bestimmte Voraussetzungen, eben jene spezifischen Bedingungen und das notwendige Substrat zur Farbstoffbildung fehlen. Wie kommt nun diese so feine Organisation jeder Einzelzelle des Organismus zustande? Wir können uns wohl mancherlei Vorstellungen

---

[1]) Vgl. *Herbst:* Archiv f. Entwicklungsmechanik. **21** (1906). — *E. Gellhorn: Pflüger*s Archiv. **200**. 552 (1923). — [2]) Vgl. auch *Walther Schultz:* Arch. f. Entwicklungsmechanik. **41**. 535 (1915); **42**. 139, 222 (1916); Z. f. induktive Abstammungs- u. Vererbungslehre. **20**. 27 (1918).

machen, jedoch ist unser positives Wissen in dieser Richtung gering. Wir wissen, daß der Organismus ganz allgemein mit erstaunlich wenigen Produkten eine außergewöhnlich große Mannigfaltigkeit hervorbringt. Es sei daran erinnert, daß mit etwa 20 Aminosäuren eine unübersehbar große Anzahl verschiedenartiger Eiweißstoffe aufgebaut werden kann[1]). Auch hier spielt die Kombination eine bedeutsame Rolle. Sollten nicht auch die Gene zwar ganz besondere Einzelwirkungen haben, jedoch darüber hinaus in mannigfaltig variablem Zusammenwirken bestimmte Einflusse hervorbringen? So könnten bald zwei, bald drei usw. Erbeinheiten in fein abgestimmtem Zusammenspiel für bestimmte Erscheinungen im Organismus maßgebend sein. Es könnte die Qualität, aber auch die Quantität der zu einem bestimmten Einfluß vereinigten Gene von größter Bedeutung sein. So könnten an und für sich relativ wenige Gene eine Fülle von Wirkungen hervorrufen. Wir brauchen dann nicht für jede Erscheinung im Organismus einen besonderen Faktor anzunehmen. Gewiß sind die Verhältnisse ganz bedeutend einfacher, als die unübersehbar große Mannigfaltigkeit der Erscheinungen zunächst vermuten läßt.

[1]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XIX.

Vorlesung 22.

Die Funktionen der Haut und ihrer Gebilde.

Wir haben nun eine ganze Reihe von Organen kennen gelernt, die Stoffe mit besonderen Wirkungen bilden und diese aussenden. Die einen Zellarten liefern solche nach außen, wobei zumeist ein besonderer Ausführungsgang die Sekrete einer ganzen Reihe von Zellen sammelt und fortleitet. Wir haben bis jetzt in der Hauptsache jene Drüsen kennen gelernt, deren Sekrete bei der Verdauung eine bedeutsame Rolle spielen. Wir lernten außerordentlich feine Regulationsvorgänge kennen. Die Sekretion untersteht einerseits Nerveneinflüssen, und andererseits sind es Sendboten — Inkrete —, die dem Blute übergeben werden, und die von da aus die Drüsenzellen zur Sekretion anregen. Wir sind Organen begegnet, die sowohl Sekrete als auch Inkrete liefern und endlich solchen, die keine Stoffe nach außen abgeben, sondern ihre spezifischen Produkte ausschließlich dem Blute übergeben. Das gesamte Geschehen in unserem Organismus unterliegt mannigfachen Regulationen. Auf der einen Seite sind es Nerven, die bald fördernd, bald hemmend Funktionen leiten, und auf der anderen wirken Stoffe ein, die teils als Synergisten, teils als Antagonisten in stetem Wechselspiel Einfluß auf bestimmte Leistungen bestimmter Zellarten gewinnen.

Wir haben, soweit das möglich war, auf die Beziehungen der einzelnen Organe zu bestimmten Funktionen bestimmter Gewebe hingewiesen. Wir sind uns wohl bewußt, daß wir noch weit davon entfernt sind, ihr Wesen klar erfaßt zu haben, und noch viel weniger sind uns alle Wechseleinflüsse bekannt. Verschiedentlich stießen wir auf Beziehungen von Inkretionsorganen zur Haut. Es sei an die Erscheinungen des Myxödems nach Einstellung der Schilddrüsenfunktionen erinnert, an den Haarausfall bei Störungen derselben, an die innigen Beziehungen der Geschlechtsdrüsen zu manchen Gebilden der Haut (z. B. Behaarung bestimmter Körpergegenden, zu den Talgdrüsen). Darüber hinaus sind längst innige Wechselbeziehungen zwischen der Haut und ihren Gebilden zu einer Reihe weiterer Organe vermutet worden. Es sei z. B. auch an die Bronzefärbung der Haut bei Störungen der Nebennierenfunktionen erinnert.

Daß zur Zeit der Geschlechtsreife in der Haut sich tiefgehende Veränderungen vollziehen, zeigt eine ganze Reihe von Erscheinungen. So ist beobachtet worden, daß manche Pilzarten, die u. a. insbesondere in den Haarbalg eindringen und oft jeder Bekämpfung spotten, nur vor der Pubertät einen geeigneten Nährboden in der Haut und ihren Gebilden finden. Mit ihrem Eintritt verschwinden die Parasiten.

Die Haut ist in vieler Hinsicht ein Spiegel für Störungen im Inneren des Organismus. Wird z. B. ein Tier ungenügend ernährt, sei es, daß wichtige Bestandteile der Nahrung fehlen, sei es, daß fortlaufend eine ganz gleichartige Nahrung verabreicht wird, dann bemerken wir sehr frühzeitig, daß der Glanz des Felles bzw. Gefieders abnimmt. Bald folgt dann ein vermehrtes Ausfallen von Haaren bzw. Federn. Gewiß sind diese sichtbaren Veränderungen die Folge lokaler Ernährungsstörungen, außerdem dürfte jedoch in vielen Fällen noch eine Beeinflussung der Haut durch Stoffe hinzukommen, die an anderer Stelle des Körpers entstehen. Vor allem scheinen manche im Darmkanal unter der Wirkung der Darmflora sich bildende Produkte Einfluß auf Bestandteile der Haut zu haben.

Die Haut verrät in zahlreichen Fällen, daß im Organismus Veränderungen im Anschluß an Infektionen stattgefunden haben. Im Laufe der Zeit sind eine ganze Reihe von Reaktionen der Haut beobachtet worden, die alle zeigen, daß sie gegenüber der Einimpfung von Produkten aus bestimmten Mikroorganismen ein verschiedenes Verhalten zeigt, je nachdem es sich um einen nicht infiziert bzw. infiziert gewesenen (bzw. noch infizierten) Organismus handelt, und zwar ist dieses besondere Verhalten der Haut in der Regel ganz spezifisch, d. h. ein mit Tuberkulose behaftetes Individuum reagiert in charakteristischer Weise auf die Einimpfung von Material aus Tuberkelbazillen. Vielfach ist der Haut auch eine besondere Tätigkeit im Sinne der Bildung und Abgabe von Abwehrstoffen zugeschrieben worden. Viele an ihr beobachteten Erscheinungen stellen vielleicht gar nichts für sie Spezifisches dar. Sie ist der Beobachtung leicht zugänglich, während die Reaktion anderer Organe nur nach eingreifenden Operationen verfolgt werden könnte, wobei die Gefahr bestünde, daß diese an und für sich schon Veränderungen bedingen könnten, die auf den Ablauf typischer Reaktionen vielleicht nicht gleichgültig wären.

Betrachten wir zunächst einmal jene Funktionen der Haut, die sich aus ihrer ganzen Struktur und den in ihr ein- oder aufgelagerten besonderen Gebilden ohne weiteres ableiten lassen. Sie bildet den Abschluß des gesamten Organismus nach außen und stellt zugleich die Beziehung zur Außenwelt dar. Sie ist den äußeren Einwirkungen, wie Temperaturunterschieden, mechanischen Einwirkungen, wie Druck, Zug usw. ausgesetzt. Sie ist so beschaffen, daß weder aus dem Inneren des Organismus unkontrollierte Verluste an Stoffen und vor allem auch an Wasser eintreten können, noch von außen solches nebst in ihm gelösten Produkten eindringen kann. Die Haut wird fortwährend mechanisch beansprucht. Wir brauchen nur eine Gelenkgegend zu betrachten. Beugen wir z. B. den Arm im Ellbogengelenk, dann bemerken wir, daß auf der Streckseite die Haut gespannt wird. Auf der Beugeseite wird sie gefaltet. Läßt die Spannung nach, so kehrt sie wieder zum ursprünglichen Zustand zurück. An manchen Körperstellen können wir die Haut mittels Zuges ganz bedeutend abheben. Auch hierbei kommen ihre elastischen Eigenschaften, die offenbar mit dem physikalischen Zustand des Bindegewebes zusammenhängen, zum Ausdruck. Im Alter verringern sich diese. Es kommt zu bleibenden Falten, Runzeln, und zwar auch dann, wenn nicht nur durch Fettschwund die von ihr zu überspannende Fläche abnimmt.

Die Haut ist sehr vielen größeren und kleineren Insulten ausgesetzt. Sie ist gegen Schädigungen durch die oberflächliche verhornte

Schicht geschützt. Diese gehört der Epidermis an, die ein geschichtetes Plattenepithel aufweist. Die äußerste, eben die genannte, verhornte Zellen enthaltende Schicht führt den Namen Stratum corneum. Nach innen zu folgt die Keimschicht, das Stratum germinativum (Stratum Malpighii). Zumeist ist die letztere mächtiger als die erstere. Eine Ausnahme macht die Vola manus und die Planta pedis. An diesen mechanisch besonders stark beanspruchten Stellen ist die Hornschicht ganz besonders stark ausgebildet. Bekanntlich kommt es an Orten, die einem besonderen Druck ausgesetzt sind, zu aus Hornsubstanz bestehenden Schwielen. Das verhornte Material besteht aus Eiweiß besonderer Zusammensetzung. Vor allem fällt der hohe Gehalt an Zystin auf. Ohne Zweifel sind es besondere Zellarten, die aus Aminosäuren das spezifisch gebaute Protein aufbauen. Man kann die Bildung der Keratinsubstanz mikroskopisch verfolgen.

Im Stratum germinativum finden sich Zellen, die dicht mit Körnchen gefüllt sind. Sie lassen sich durch basische Farbstoffe besonders gut färben. Man hat sie Keratohyalinkörner genannt. Welcher Art die ihnen zugrunde liegende Substanz ist, ist unbekannt. Man hat sie in Zusammenhang mit dem zugrunde gehenden Zellkern gebracht, aber auch an Umwandlungsprodukte des Protoplasmas gedacht. Auf alle Fälle sind weder Kernsubstanzen, noch sonstige Zellbestandteile unmittelbare Vorstufen des Keratins, vielmehr liegt eine Neubildung vor, bei der ohne Zweifel von einfachen Grundstoffen ausgegangen wird. Die Hornsubstanz hervorbringenden Zellen sind in ihrer Tätigkeit jeder anderen Körperzelle gleichzustellen, die spezifische Produkte, seien es nun Sekret- oder Inkretstoffe oder Knochen- bzw. Knorpelsubstanz, erzeugen. In jedem Falle handelt es sich um eine ganz spezifische Tätigkeit. Man hat die Schicht, deren Zellen Keratohyalinkörnchen aufweisen, Stratum granulosum genannt. Auf diese Schicht folgt nach außen das Stratum lucidum. Sie zeichnet sich durch ihren Glanz aus. In ihren „Zellen“ sind die Keratohyalinkörnchen zusammengeflossen und bilden eine einheitliche Masse, Eleidin genannt. Sie zeigt eine hohe Affinität zu sauren Farbstoffen. Die erwähnten Gebilde verdienen den Namen Zelle eigentlich nicht. Ein Kern ist nämlich nicht mehr nachweisbar. Die Zellgrenzen sind verwischt. Nach außen zu folgen die eigentlichen Hornzellen. Sie besitzen in ihrer Peripherie die Keratinsubstanz. Im Innern der Zellen befindet sich eine fettartige Masse unbekannter Herkunft.

Die Hornzellen werden beständig abgestoßen. Man spricht von Abschilferung. Der Ersatz erfolgt durch Aufrücken von Zellen aus den benachbarten tieferen Zellschichten. Für Ersatz wird in den unter den erwähnten Schichten gelegenen Zellformationen gesorgt. Es sind dies das Stratum spinosum und cylindricum. Die Anordnung dieser Zellen ist umstritten. Es sollen von einer Zelle zur anderen dünne Fibrillen ziehen, wodurch ein Zusammenhang der Zellen dieser Schicht geschaffen würde. Nach einer anderen Anschauung handelt es sich bei den erwähnten Protoplasmafortsätzen um etwas Selbständiges, um ein Gewebe mit besonderer Funktion, das in innigster Beziehung zu dem der Epidermis der Tiefe zu folgenden bindegewebigen Anteil der Haut, der Kutis bzw. dem Derma, stehen soll. In dieser Schicht der Haut läßt sich die äußere, durch ihre Derbheit ausgezeichnete Lederhaut, Korium, vom tiefer gelegenen, locker gebauten Unterhautbindegewebe (subkutanes Bindegewebe,

Tela subcutana) unterscheiden. Das letztere stellt die Beziehung zu den tiefer gelegenen Gewebsarten (Muskeln usw.) her. Die Grenze zwischen Epidermis und Kutis ist zumeist nicht eben, vielmehr bildet die letztere kegelförmige Erhebungen, Papillen genannt. Sie sind an verschiedenen Teilen des Körpers ganz verschieden groß. In der Vola manus, der Planta pedis, der Glans penis sind sie besonders ausgeprägt, dagegen niedrig in der Gesichtshaut. Die Papillen enthalten entweder Blutgefäßschlingen oder Nervenkörperchen. Die Kutis enthält an ihrer Oberfläche außer den Papillen noch ein kompliziert ausgebautes System von Leisten. Sie sind durch Furchen von einander getrennt. Innerhalb dieser fehlen die Papillen. Diese an verschiedenen Stellen des Körpers verschieden angeordneten Leisten und Furchen lassen sich zum Teil mit bloßem Auge erkennen. Ihre Anordnung an den Fingerbeeren ist individuell verschieden (Daktyloskopie!) und wird vererbt.

Im Korium finden sich in der Hauptsache glatte, zu dünnen Bündeln vereinigte Muskelfasern, die einen zur Oberfläche der Haut parallelen Verlauf zeigen. Nur an einigen Stellen, wie in der Haut des Hodensackes, der Brustwarze und des Warzenhofes sind sie netzartig durchflochten. Im Gesicht treffen wir auf quergestreifte Muskulatur (die mimische), die sich bis ins Korium erstreckt. Glatte Muskulatur steht ferner in Beziehung zu den Haaren (Mm. arrectores pilorum) und zu den Schweißdrüsen.

Das Unterhautbindegewebe ist locker und umschließt Fettgewebe. Die Bindegewebsbündel verlaufen zum Teil parallel der Oberfläche der Haut, zum Teil mehr oder weniger senkrecht dazu. Im ersteren Falle läßt sich die Haut leicht empor heben. Sie ist leicht verschieblich.

Erwähnt sei noch, daß die Haut Pigment enthält. Während bei einigen Rassen die Färbung eine allgemeine ist, finden wir bei der kaukasischen unter gewöhnlichen Verhältnissen nur an einzelnen Körperstellen Pigmentbildung (Warzenhof, Brustwarze, große Schamlippen, Hodensack). Bei den farbigen Rassen finden sich die Pigmente in den Zellen des Stratum cylindricum und spinosum. Ferner enthält die Lederhaut Farbstoff.

Uns interessiert im höchsten Maße einmal, in welchem Zusammenhange die Keratohyalinkörnchen, das Eleidin und das Keratin stehen, und woher das Pigment stammt[1]). Leider können wir keine dieser Fragen beantworten. Es ist nicht entschieden, ob die Hornsubstanz in Beziehung zu den Keratohyalinkörnchen steht. Was das Pigment anbetrifft, so ist seine Natur nicht aufgeklärt[2]). Seitdem gezeigt werden konnte, daß die Verbindung 3, 4-Dioxy-phenylalanin[3]) durch Inhalt von Hautzellen in Farbstoff verwandelt wird, ist der Möglichkeit der Bildung des Pigmentes aus einer gleichen oder, was in vieler Beziehung wahrscheinlicher ist, ähnlichen Farbstoffvorstufe durch bestimmte Fermente eine, wenn auch noch viel umstrittene Unterlage gegeben[4]). Einstweilen

---

[1]) Vgl. hierzu *F. de Moulin:* Anat. Anzeiger. **56**. 461 (1923). — [2]) Vgl. z. B. *W. J. Young:* Biochem. J. **15**. 118 (1921). — [3]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XX. — [4]) *Br. Bloch:* Z. f. physiol. Chemie. **98**. 226 (1917); Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **124**. 129, 209 (1917). — *Br. Bloch* u. *P. Ryhiner:* Z. f. d. gesamte experim. Med. **5**. 179 (1917). — *W. J. Schmidt:* Dermatol. Zeitschr. **27**. 381 (1919). — *Karl Neuburger:* Münchn.

kennen wir jedoch das Ausgangsmaterial für die Bildung von Pigmenten noch nicht. Wahrscheinlich ist es auch nicht einheitlich. Die Farbstoffbildung vollzieht sich in besonderen Zellen, den Melanoblasten, der Epidermis. Die Zellen, die das Pigment von diesen übernehmen, sind Chromatophoren genannt worden[1]). Sie gehören der Kutis an. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß intensive Bestrahlung der Haut durch an ultravioletten Strahlen reichem Licht zur Pigmentbildung führt[2]). Interessant ist, daß die Haut mit Pigmentbildung besonders dann rasch reagiert, wenn sie der Einwirkung ultravioletter Strahlen entwöhnt ist. Es ist dies z. B. nach Ablauf des Winters der Fall. Obwohl bei gleicher Sonnenhöhe die Frühjahrssonne viel ärmer an ultravioletten Strahlen ist als die Herbstsonne, wird im Frühjahr eine viel bedeutendere Pigmentierung beobachtet als im Herbst. Sie ist als Schutz gegen die Wirkung kurzwelliger Strahlen zu betrachten. In diesem Zusammenhange wollen wir gleich erwähnen, daß Lichtstrahlen an und für sich einen tiefgehenden Einfluß auf die Haut und darüber hinaus auf den Organismus haben. Wir können leider nicht genau zum Ausdruck bringen, wie die Bestrahlung im einzelnen wirkt und vor allen Dingen, welche Funktionen sie beeinflußt. Gewiß hängt ein erheblicher Teil der Klimawirkung und namentlich auch des Höhenklimas mit der intensiveren Bestrahlung entsprechend der besonderen Zusammensetzung der Luft zusammen. Festgestellt ist eine Erhöhung des Gaswechsels unter der Einwirkung von Sonnenlicht (und auch anderer Lichtarten)[3]). Es ist in hohem Maße wünschenswert, daß Klarheit über den auch praktisch so bedeutungsvollen Einfluß der verschiedenen Strahlenarten auf bestimmte Zellfunktionen und damit auf den gesamten Organismus geschaffen wird. Wir wissen, daß die Pflanze Sonnenenergie in Zellen binden kann, die Chlorophyll enthalten. Sie verwandelt sie in diesen in chemische Energie unter Erzeugung von organischer Substanz. Unsere Zellen vermögen Lichtenergie nicht in dieser Richtung zu verwerten. Es kann ohne Zweifel auch in keiner anderen Weise Sonnenenergie gebunden werden, wohl aber wirkt sie wahrscheinlich auf manche Stoffwechselvorgänge anregend ein, vielleicht ähnlich, wie wir im Reagenzglas viele Umsetzungen beschleunigen und auch sonst stark durch Einwirkung von Licht beeinflussen können[4]).

Wir haben bereits betont, daß die Haut ein Schutzorgan darstellt und dabei selbst gegen mechanische Einwirkungen geschützt ist. Bei uns wird durch die Kleidung ein weitgehender Schutz der Haut gegen viele Einwirkungen geschaffen. Bei den meisten Tieren bilden ferner die Haare bzw. Federn bzw. besondere Hautgebilde, wie Schuppen, Panzer u. dgl. eine umfassende Abwehr gegen mechanische Einwirkungen aller Art. Bei uns ist die Hornschicht im allgemeinen dünn. Es kommt leicht

---

med. Wschr. **67**. 741 (1920). — *F. v. Gröer, W. Stütz* u. *J. Tomaszewski:* Z. f. d. ges. experim. Med. **33**. 147 (1921). — *G. O. E. Lignac: Virchows* Arch. f. path. Anat. und Physiol. **240**. 383 (1923). — *K. Heudorfer:* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **134**. 339 (1921). — *Bruno Bloch:* Ebenda. **136**. 231 (1921). — *Heinz Meyer:* Dermatol. Zeitschr. **32**. 348 (1921). — *S. Katsunuma:* Transact. of the Japanese pathol. soc. **11**. 185 (1921). — [1]) *G. Miescher:* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **139**. 313 (1922). — [2]) Vgl. hierzu *C. Dorno:* Strahlung. Vorträge gehalten anläßlich des Ferienkurses für Ärzte in Davos (19.—26. August 1923). Friedr. Vieweg u. Sohn, Braunschweig 1924. — *Carl Sonne:* Acta med. scandinav. **54**. 336 (1921). — [3]) Vgl. *O. Kestner, F. Peemöller* u. *Rahel Plaut:* Klin. Wschr. **2**. 2018 (1923). — [4]) Vgl. Bd. I, Vorlesung IV.

zu Schädigungen, wenn eine Hautstelle in ungewohnter Weise mechanisch in Anspruch genommen wird. Wenn wir z. B., ohne das gewohnt zu sein, mit dem Spaten arbeiten, so bemerken wir bald das Auftreten von kleineren Blutungen, von Blasenbildung usw. Wiederholt sich der Druck auf die gleiche Stelle, dann finden wir eine Verstärkung der Hornschicht, kurz ganz allgemein eine Anpassung an die vermehrte Inanspruchnahme. Es kann uns nicht befriedigen, durch die Erfahrung kennen zu lernen, daß die Haut auf Druck, Zug usw. eingestellt ist, vielmehr möchten wir wissen, worauf das beruht. *Friboes* hat den Versuch unternommen, die Struktur der Haut in Einklang mit ihren mannigfaltigen Funktionen zu bringen. Wir haben oben der Protoplasmafortsätze gedacht, die die Zellen im Stratum cylindricum und spinosum miteinander verbinden. *Friboes* [1]) ist der Ansicht, daß ein selbständiges Gewebe mesodermaler Abkunft das ganze Protoplasmafasersystem bildet und so angeordnet ist, daß es einerseits der Haut ihre besonderen mechanischen Funktionen ermöglicht, ihr Festigkeit gibt und zugleich den Zusammenhang zwischen der Deckepithelschicht und der Kutis wahrt. Dieses Gewebe stellt in gewissem Sinne die Kontinuität zwischen den genannten beiden Hautschichten dar. Ferner soll dieses Epithelfasersystem vor allem auch dank seiner sehr großen Oberfläche und seiner ganzen Beschaffenheit den Stoffaustausch und vor allem den Wasserwechsel unterstützen. Ein eigentliches Deckepithel ist nach dieser Ansicht nicht vorhanden, vielmehr sieht *Friboes* in der Haut ein Organ, das nach außen durch fest aufeinanderliegende Protoplasmafasern mechanisch abgeschlossen ist. Nach innen bildet die Pallisadenreihe der Basalzellen den Abschluß. Dazwischen liegt syzytiales Protoplasma mit Kernen, von dem aus die Stoffwechselvorgänge der Haut sich vollziehen. Obwohl diese Anschauungen noch heiß umstritten sind, so führen wir sie dennoch hier kurz an, um anzudeuten, daß die bisherige Lehre vom Aufbau der Haut nicht voll befriedigen kann. Wir werden bald erfahren, daß die Haut vor allem mittels der Schweißdrüsen in kurzer Zeit große Wassermengen zur Abgabe bringen kann. Es ergibt sich ganz von selbst die Frage, ob die Schweißdrüsenzellen ihr Sekret ausschließlich direkt Blutgefäßen bzw. Lymphgefäßen entnehmen, oder ob nicht vielmehr noch besondere Einrichtungen in der Haut vorhanden sind, die einen raschen Transport von Wasser nach den Schweißdrüsen ermöglichen.

Eine besondere Stellung nimmt bei den Hautfunktionen das Fettgewebe ein, das im Unterhautzellgewebe eingelagert ist. Es steht als schlechter Wärmeleiter im Dienste des Wärmehaushaltes; ferner erfüllt es vielfach mechanische Funktionen, indem es als Polster vorspringende Skelettteile schützt. Das Fettgewebe fesselt unser Interesse noch in mancher anderer Hinsicht. In den es zusammensetzenden Fettzellen ist ein sehr wichtiges Energiematerial abgelagert. Sie stellen in ihrer Gesamtheit ein wichtiges Lager für dieses statt. Das Fett, das zur Ablagerung kommt, entstammt zum Teil solchem der Nahrung, zum Teil geht es aus Kohle-

[1]) *W. Frieboes:* Dermatol. Z. **28**. 267 (1919); **31**. 57 (1920); **32**. 1 (1921); Z. f. Anat. und Entwicklungsgesch. **61**. 137 (1921); **68**. 386 (1923); Arch. f. Dermat. u. Syphilis. **136**. 22 (1921); **140**. 467 (1922). — Vgl. auch *P. G. Unna:* Berliner klin. Wschr. **58**. 272 (1921). — *B. Shapiro:* Quart. J. of microscop. science. **68**. 101 (1924). — *W. J. Schmidt:* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **144**. 237 (1923).

hydratabkömmlingen hervor. Wahrscheinlich liefern auch Eiweißbausteine Material zur Fettbildung. Interessanterweise besteht eine Wechselbeziehung zwischen der Ausdehnung und der Mächtigkeit des Fettgewebes und dem zur Verfügung stehenden Fett. Die Fettzellen können sich stark vermehren. Das neugebildete Gewebe wird mit Blutbahnen und Nervenbahnen versorgt. Es erweitert sich das gesamte Blutgefäßgebiet und damit wachsen die Ansprüche an den Motor, der das Blut den Geweben zuführt, nämlich an das Herz. Es muß mehr Arbeit leisten. Wir möchten nun gerne wissen, wie das Fett in die Zellen hineinkommt, und vor allem, was für Vorrichtungen getroffen sind, um es wieder abzurufen und im Organismus bestimmten Zwecken zuzuführen. Sind es Nerven, die die Fettzellen zur Inkretion von Fett veranlassen, oder aber sind Inkretstoffe wirksam? Selbstverständlich können auch verschiedene Einrichtungen eingreifen. Leider können wir diese Fragen nicht beantworten, Wir können nur aussagen, daß ganz bestimmt die Möglichkeit vorhanden sein muß, in in feinster Weise geregelter Art Fett aus Fettzellen wegzuholen. Während Kohlehydrate in unserem Organismus außerordentlich beweglich sind, und wir ihnen gut folgen können, verläuft der Fettumsatz viel träger. Dazu kommt, daß wir nur schwer und zumeist gar nicht erkennen können, woher zum Transport gebrachtes Fett stammt. Die Zahl der Fettzellen im Organismus ist viel zu groß. Außer dem Unterhautzellfettgewebe gibt es noch an anderen Orten des Organismus Fettdepots. Besonders mächtig können jene sein, die zwischen den Wänden der Mesenterialfalten eingelagert sind. Beim Glykogen liegen die Verhältnisse viel klarer. Wir können es durch Schaffung bestimmter Bedingungen (Muskeltätigkeit) fast zum Verschwinden und ebenso leicht wieder zum Ansatz (Zufuhr von Kohlehydraten) bringen. Beide Vorgänge lassen sich innerhalb kurzer Zeit in Erscheinung bringen. Es ist uns dagegen unmöglich, den Fettansatz und -verbrauch in gleicher Art zu beherrschen. Daher kommt es, daß unsere Kenntnisse über die ganz bestimmt vorhandenen Wechselbeziehungen des Fettgewebes mit anderen Organen sehr geringe sind.

Die Haut ist nicht allein durch ihre ganze Struktur gegen mechanische Einflüsse und durch Pigmente gegen kurzwellige Strahlen geschützt, wodurch zugleich von tiefer liegenden Geweben Schädigungen ferngehalten werden, sondern auch dadurch, daß in sie Sinnesorgane bestimmter Art eingelagert sind. Es ist hier nicht der Ort sie eingehender zu besprechen. Sie seien in der Hauptsache nur genannt. In der Haut befinden sich die Perzeptionsorgane für die folgenden Empfindungen: Berührung in allen Abstufungen bis zum Druck, Temperatur und Schmerz. Die hohe Bedeutung der Haut als Sinnesorgan im Dienste des Schutzes der Haut und damit der tieferliegenden Gewebe läßt sich durch einen einfachen Versuch erweisen. Wir schalten an einer bestimmten Stelle der Haut die Aufnahme für Reize aus, d. h. wir machen sie unempfindlich (Durchschneidung des in Frage kommenden Nerven, Anästhesierung). Jetzt wird das Anstoßen usw. nicht mehr bemerkt. Solange das Auge die Lage der betreffenden Körperstelle kontrolliert und Schädigungen fernhalten hilft, ist ein gewisser Schutz gewährleistet, sobald jedoch auch dieses Sinnesorgan ausgeschaltet wird (z. B. durch Dunkelheit), dann ist jene Hautfläche allen möglichen Insulten preisgegeben. Weder hohe, noch niedere Temperaturgrade, noch Verletzungen werden wahrgenommen. Es

kommt leicht zur Infektion von Wunden und daran anschließend zu größeren Störungen. Dieser Beobachtungen muß man eingedenk bleiben, wenn man der oft gestellten Frage nachgehen will, ob es Nerven gibt, unter deren Einfluß sich die Ernährung der einzelnen Zellen vollzieht, und ihr ganzer Bestand erhalten wird. Man hat von trophischen Nerven gesprochen und diesen eine solche Wirkung zugeschrieben. Die Feststellung, daß eine Hautstrecke nach Durchschneidung des zugehörigen Nerven schwere Veränderungen zeigt, führte zu der Vorstellung einer „trophischen" Störung. In Wirklichkeit handelt es sich im erwähnten Fall um den Mangel eines Schutzes infolge des Ausfalls der Sensibilität.

Es spielen von der Haut aus in Gang gebrachte Reflexvorgänge eine ganz gewaltige Rolle. Fortgesetzt werden ohne unser Wissen Nachrichten nach Rückenmarkszentren übermittelt, worauf dann bestimmte Maßnahmen erfolgen, ohne daß unser Wille und unsere Aufmerksamkeit dabei beansprucht werden. Zum Teil werden die Erregungen auch höher gelegenen Zentren übermittelt, und von da aus bestimmte Reaktionen ausgelöst. Man hat gerade in bezug auf die Hautsinnesorgane den Ausdruck Sensomotilität geprägt. Eine Fliege bewegt sich auf unserer Haut. Wir machen unwillkürlich eine Abwehrbewegung. Eine Stechmücke setzt eine kleine Verletzung. Es wird Schmerz erzeugt. Schon ist das Insekt verscheucht, noch ehe wir uns bewußt geworden sind, was vorgegangen ist usw. Wir kommen mit einem heißen Gegenstand in Berührung und zucken rasch zurück. Es würde, sollte mit der „Flucht" abgewartet werden, bis das Großhirn eingreift und anordnet, was zu geschehen hat, in vielen Fällen eine beträchtliche Schädigung eintreten.

Erwähnt sei kurz, daß insbesondere der Tastsinn uns nicht nur vor Schädigungen schützen kann, vielmehr dient er in weitem Umfange zur Vermittlung von Raumvorstellungen. Er arbeitet dabei mit Sinnesorganen zusammen, die in tiefer gelegenen Geweben untergebracht sind. Der Temperatursinn setzt sich aus einem Kälte- und einem Wärmesinn zusammen. Wir können die Haut auf die verschiedenen Stellen, von denen aus bestimmte Empfindungen ausgelöst werden — maßgebend für diese ist das Zentrum! —, untersuchen, indem wir mit einem sogenannten Tasthaar z. B. jene Punkte aufsuchen, von denen aus der Eindruck einer Berührungsempfindung ausgelöst wird. Ferner können wir mit einem Gegenstand, dessen Temperatur unter jener liegt, der die Haut zuvor ausgesetzt war, bzw. auf die sie eingestellt ist (Indifferenztemperatur), die Kältepunkte aufsuchen und endlich in entsprechender Weise nach Wärmepunkten mit einem Gegenstand fanden, dessen Temperatur höher als die Indifferenztemperatur liegt. Endlich können wir z. B. mit einer Nadel jene Stellen bestimmen, von denen aus die Schmerzempfindung ausgelöst wird. An keiner Stelle der Haut fallen die Tast-, Kälte-, Wärme- und Schmerzpunkte zusammen (für die letzteren ist das strittig). Diese Feststellung führt zu der Frage, ob für jede Art der genannten Sinne ein morphologisch abgrenzbares Sinnesorgan in der Haut vorhanden ist. In der Tat werden die *Meissner*schen Tastkörperchen mit dem Tastsinn in Zusammenhang gebracht. Die *Krause*schen Endkolben dienen dem Kältesinn und die *Ruffini*schen Endkolben dem Wärmesinn. Für den Schmerzsinn sollen freie Nervenendigungen als Perzeptionsorgane dienen. Für Tasteindrücke kommen ganz besonders die Haare als Vermittler

in Frage. Der Haarschaft ist von einem Nervenkranz umsponnen, der dann erregt wird, wenn der Haarschaft aus seiner Richtung gebracht wird. Daß die *Krause*schen Endkolben das Perzeptionsorgan für den Kältesinn darstellen, schloß man in erster Linie daraus, daß die Konjunktiva, die nur Kälteempfindung vermittelt, jedoch nicht diejenige der Wärme nur die genannten Gebilde aufweist. Ebenso verhält sich der Rand der Kornea. Dazu kommt, daß ohne jeden Zweifel die Aufnahmeorgane für den Kältereiz oberflächlicher in der Haut liegen als diejenigen für den Wärmereiz. Dem entspricht, daß die *Krause*schen Endkolben oberflächlicher liegen als die *Ruffini*schen Endkolben.

Betrachten wir nunmehr die besonderen Bildungen der Haut: die Haare (bzw. Federn, Schuppen usw.) und die Drüsen: Talg- und Schweißdrüsen. Die Haare, Pili, dienen dem Körper in mehrfacher Beziehung. Sie stellen einen mechanischen Schutz dar. Ferner bilden sie mittels der durch sie eingeschlossenen Luft einen schlechten Wärmeleiter. Dadurch, daß sie aufgerichtet werden, kann der „Luftmantel" vergrößert werden. Die eben besprochene Funktion der Haare (das gleiche gilt auch für die Federn) stellt sie in die Reihe der Einrichtungen zur Regulation des Wärmehaushaltes. Nicht unerwähnt sei, daß sie durch Schaffung einer großen Oberfläche wirksam bei der Verdunstung von Schweiß eingreifen können. Die Haare haben vielleicht noch eine weitere bedeutsame Funktion. Es hat ohne Zweifel eine bestimmte Bedeutung, daß beim Menschen überall da der Haarwuchs besonders stark und dicht ist, wo sich zahlreiche Blutgefäße in ziemlich oberflächlicher Lage befinden: Haut des Schädels, Achselhöhle, Umgebung der äußeren Genitalien. Wir wissen, daß die Gerinnung des Blutes durch Gegenstände mit rauher Oberfläche beschleunigt werden kann. Sollten nicht die Haare in gleichem Sinne wirken und bei der Stillung der Blutung aus einer Wunde mithelfen?

An manchen Stellen des Körpers dienen die Haare als Schutz gegen das Wundreiben gegenüberliegender Hautflächen (Achselhöhle usw.). Endlich halten sie von manchen Körperöffnungen Staub usw. ab: Behaarung des äußeren Gehörganges, der Nasengangsöffnungen, die Wimpern der Augenlider). Schließlich ist auch daran gedacht worden, daß die Haare im Dienste von Sexualfunktionen stehen könnten (Duftpinsel und Geruchsstoffzerstäuber), indem von ihnen aus Duftstoffe Verbreitung finden, die erregend auf die Sexualorgane einwirken [1]).

Die Haare fesseln unser Interesse noch von vielen Gesichtspunkten aus. Sie bestehen aus einer ganzen Reihe von Schichten und haben eine sehr interessante Entwicklungsgeschichte [2]). Es kommt dabei in großem Maßstabe zur Bildung von Keratin. Auch hier ist nicht klargelegt, wie sich die Synthese dieses interessanten Eiweißkörpers vollzieht. Ferner interessiert uns der Umstand, daß bei den Tieren das Haarkleid in regelmäßigen Abständen gewechselt wird. Bei uns erreicht das einzelne Haar auch nur eine beschränkte Lebensdauer, jedoch vollzieht sich die Auswechslung von abgestoßenen Haaren durch Ersatzhaare fortwährend, d. h.

[1]) Vgl. u. a. *L. Löhner:* Biol. Zbl. **44**. 384 (1924). — [2]) Vgl. über ihre Struktur, ihre Art und Verteilung auf der Haut *A. v. Brunn:* Handb. der Anat. des Menschen. Herausgegeben von K. v. Bardeleben. 5. Bd. 1. Abt. Gustav Fischer, Jena 1897. — *W. Fischer:* Z. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. **61**. 152 (1921); Archiv f. Dermatol. u. Syphilis. **147**. 473 (1924).

bald ist da, bald dort ein Haar zu ersetzen. Jeder größere Haarausfall macht uns auf Besonderheiten aufmerksam. Man rechnet das Alter der Kopfhaare auf etwa 2—4 Jahre. Die Zilien sollen nur 3—5 Monate alt werden. Die Ursache für die beschränkte Lebensdauer der Haare ist unbekannt. Das Ersatzhaar geht von einer neuen Haarpapille aus. Erwähnt sei noch, daß die Haare in Verbindung mit glatter Muskulatur stehen, die ihren festen Ansatz im Stratum papillare des Koriums hat. Die Muskelfasern verlaufen schräg in die Tiefe und heften sich in der unteren Hälfte des Haarbalges an. Die Haare stecken ihrerseits schräg in der Haut. Das Muskelbündel durchquert stets den stumpfen Winkel, den das Haar mit der Hautoberfläche einschließt. Verkürzt es sich, dann wird das Haar mehr oder weniger senkrecht gestellt[1]). Gleichzeitig wird die Papille der Oberfläche der Haut genähert, und so zugleich der Haarbalg etwas hervorgedrängt. Endlich wird die Ursprungsstelle des Muskels etwas eingezogen. Durch alle diese Erscheinungen wird jenes Aussehen der Haut hervorgerufen, das Gänsehaut (Cutis anserina) genannt worden ist.

Die Haare sind sehr gut mit Nerven versorgt. Sie verlaufen in der Markscheide und gelangen bis zur Glashaut. Manche Nervenfasern erreichen die äußere Wurzelscheide und endigen in *Merkel*schen Tastkörperchen. Besonders reich sind jene Haare bei Tieren mit Nerven versorgt, die als Tasthaare dienen.

In diesem Zusammenhange sei auch der Nägel gedacht. Sie bestehen aus Hornsubstanz. Sie sind in beständigem Wachstum begriffen, indem von der Matrix unguis immer neue verhornende Zellen gebildet werden, die den Nagel immer weiter vorschieben. Die Bildungsstätte (äußerlich sichtbar als Lunula) bleibt stets am gleichen Orte. Die Funktion des Nagels ist je nach den Ansprüchen, die an ihn gestellt werden, eine verschiedene. Er kann bei genügender Ausbildung beim Ergreifen von Gegenständen nützlich sein usw. Seine homologen Gebilde, wie die Krallen usw. haben als Waffe eine große Bedeutung.

Sehr gut unterrichtet sind wir über die Bedeutung der in die Haut eingelagerten Sekretionsorgane. Die Talgdrüsen, Glandulae sebaceae, sitzen zwischen Haar und M. arrector pili. Dieser übt bei erfolgender Kontraktion einen Druck auf sie aus und bringt sie zur Sekretabgabe. Sie stehen fast ausschließlich in Beziehung zu Haarbälgen. Nur vereinzelt treten sie für sich auf (Rand der roten Lippen, Haut der kleinen Schamlippen, Eichel, Vorhaut). Sie fehlen der Vola manus und der Planta pedis. Die Bildung des Sekretes und die Vorbereitungen zu seiner Abgabe lassen sich gut verfolgen. In einzelnen Zellen der alveolären Drüse bemerkt man zahlreiche ölige Tröpfchen. Ihre Menge nimmt zu. Je mehr sich „Talgtröpfchen“ ansammeln, umsomehr prägen sich regressive Vorgänge in der Zelle aus. Der Kern schrumpft. Er wird zackig und verschwindet schließlich. Die mit Sekret gefüllten Zellen zerfallen dann und bilden mit Sekret und Zelltrümmern anderer Zellen zusammen jenes ölige, leicht erstarrende Sekret, das Hauttalg genannt worden ist. An die Stelle zugrunde gegangener Zellen treten neue.

Das Sekret der Talgdrüsen hat eine ganz spezifische Zusammensetzung. Leider sind die zur Abgabe gelangenden Sekretmengen so klein,

[1]) Daher der Name Arrector pili.

daß es leider nicht möglich ist, es in genügenden Mengen und frei von Beimengungen zu erhalten. Es ist noch strittig, ob nur die Talgdrüsen fettartige Substanzen abgeben, oder nicht vielmehr auch die Epidermis solche liefert. Sicher festgestellt ist, daß der Talg im Gegensatz zu den gewöhnlichen Fetten, beträchtliche Mengen von Wasser aufnehmen kann[1]). Dieser Umstand ist sehr wichtig, wird durch ihn doch ermöglicht, daß Wasser durch die Haut hindurchtreten kann. Der Talg hält die Haut geschmeidig und bewirkt, daß, trotz der eben erwähnten Eigenschaft, auf sie gelangtes Wasser ziemlich rasch abläuft. Vor allem wird verhindert, daß es leicht zur Quellung von Epidermiszellen beim Aufenthalt im Wasser kommt[2]). Der Talg zeigt dank seiner Zusammensetzung an Cholesterin und seinen Abkömmlingen und seinen Estern und ferner an Fetten, an deren Aufbau besondere Fettsäuren mit hochmolekularen einwertigen Alkoholen beteiligt sind[3]), wenig Neigung sich zu zersetzen. Er ist kein Nährboden für Bakterien und verhindert auch mechanisch das Eindringen von solchen in die Haut.

Nicht identisch mit der Zusammensetzung des Talges scheint jenes Produkt zu sein, das der Haut des Neugeborenen aufgelagert ist, genannt Vernix caseosa[4]). Leider fehlt eine genaue Kenntnis der Bestandteile dieser Einfettungsmasse, die ohne Zweifel beim Durchtritt des Kindes durch die Geburtswege und als Schutzmittel von größter Bedeutung ist. Ebenso ist das Sekret der *Meibom*schen Drüsen noch nicht auf seine Zusammensetzung untersucht[5]). Es verhindert das Überfließen der Tränenflüssigkeit über den Rand der Augenlider. Sekrete, die ohne Zweifel in die Gruppe der „Hauttalge" gehören, jedoch eine besondere Zusammensetzung haben, sind das Ohrschmalz (Cerumen)[6]) und das Smegma[7]). Interessant ist, daß bei den Vögeln Hautdrüsen fehlen. Die Talgdrüsen sind in gewissem Sinne in der Bürzeldrüse[8]) vereinigt, die ihre Funktionen erfüllt[9]).

Eine in jeder Hinsicht andere Stellung als die Talgdrüsen nehmen die Schweißdrüsen ein. Während erstere nur eine lokale Wirkung entfalten, und ihre Sekretion nicht Nerveneinflüssen unterliegt, sind die letzteren solchen unterstellt. Sie bilden einen besonders wichtigen Teil jener Einrichtungen, die im Dienste der Erhaltung einer bestimmten Körpertemperatur stehen. Die Schweißdrüsen, Glandulae sudoriparae, sind in verschiedener Dichtigkeit über den ganzen Körper verteilt. Sie zeigen einen unteren aufgeknäuelten, sezernierenden und einen aufsteigenden, ausführenden Anteil[10]). In den sezernierenden Zellen sind Sekretkörnchen be-

[1]) Das gleiche Eigenschaften, wie der Talg, aufweisende Lanolin wird aus Schafwolle gewonnen. Seine Zusammensetzung ist einigermaßen bekannt. Vgl. *Darmstädter* und *Lifschütz;* Berichte der Deutschen chem. Gesellsch. **25**. 3133 (1895); **29**. 618, 1474 (1896); **31**. 97, 1112 (1898). — *F. Röhmann:* Biochem. Z. **77**. 298 (1916). — [2]) *W. A. Osborne* [J. of physiol. **57**. XXVI (1923)] ist allerdings der Meinung, daß bei feuchter Luft die Epidermis proportional zu ihrem Dampfdruck anschwelle, wodurch ihr Luftgehalt vermindert und das Wärmeleitungsvermögen erhöht würde. — [3]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XII. — [4]) *L. v. Zumbusch;* Z. f. physiol. Chemie. **59**. 506 (1909). — [5]) *Pes; Malys* Jahresberichte. **27**. 46 (1897). — *A. Buschke;* Berliner klin. Wochenschr. **42**. 318 (1905). — [6]) Vgl. über seine Zusammensetzung *Lamois* und *Martz;* Zbl. der med. Wissensch. Nr. 1 (1898). — [7]) *C. G. Lehmann:* Ber. d. sächs. Akad. d. Wiss. **2** (1869). — [8]) Vgl. über ihren Bau u. a. *Fritz Schmidt:* Jenaische Z. f. Naturwiss. **60**. 1 (1924). — [9]) Über die Zusammensetzung des Sekretes vgl. Bd. I, Vorlesung XII. — [10]) Vgl. zur Anatomie der Schweißdrüsen u. a. *Emil Holmgren;* Anat. Anz. **55**. 553 (1922).

obachtet worden. Sie entstehen offenbar aus Mitochondrien. Innerhalb der Zellen und um sie herum finden sich Sekretkapillaren. Sehr reich versorgt sind die Schweißdrüsen mit Nervenfasern.

Betrachten wir zunächst ihre Funktion und ihre Bedeutung. Die Schweißdrüsen sezernieren nicht immer. Sie können vollkommen stillgelegt sein. Erst dann, wenn ein Anreiz erfolgt, beginnen die Drüsenzellen Sekret abzugeben. Es erfüllt dann seine Funktion im Dienste der Wärmeregulation, wenn die an Wasser sehr reiche, auf die Oberfläche der Haut ergossene Abscheidung verdunstet. Dabei wird Wärme gebunden. Es kann sich der Organismus auf diesem Wege großer Mengen von Wärme rasch entledigen. Schweißausbruch sehen wir immer dann, wenn aus irgend welchen Gründen ein Ansteigen der Körpertemperatur droht, sei es, daß z. B. die Umgebungstemperatur hoch ist oder aber, daß infolge von Muskelarbeit vermehrte Wärmebildung im Organismus selbst stattfindet. Der Schweiß kann auch noch aus anderen Ursachen zur Abgabe gelangen. Psychische Momente können seine Sekretion bewirken: Angstschweiß, Todesschweiß.

Die Schweißdrüsen sind nicht nur dann in Funktion, wenn wir das Erscheinen des Schweißes in Tropfen erkennen, vielmehr ist der ganze Schweißdrüsenapparat in feinster Weise in den Dienst des Wärmehaushaltes eingestellt und reagiert beständig, sobald eine besondere Wärmeabgabe notwendig wird. Man rechnet jene Wassermenge, die von der Haut selbst abgegeben wird (genannt Perspiratio insensibilis) auf 300 cm^3 im Tag und die Schweißmenge auf 300—500 cm^3 [1]). Sobald jedoch besondere Verhältnisse auftreten, steigt die Wasserabgabe außerordentlich stark an. Man hat bei großen Muskelleistungen Verluste von 3—6 kg an Körpergewicht festgestellt [2]). Sie sind im wesentlichen auf abgegebenes Wasser zurückzuführen. Der Schweiß reagiert schwach sauer [3]). Es liegen aber auch Angaben vor, wonach er alkalisch reagieren soll. Sein spezifisches Gewicht ist gering (etwa 100·6). Er enthält etwa 0·3—0·4% Aschenbestandteile [4]). Unter diesen überwiegt das Kochsalz [5]). Von besonderem Interesse sind die organischen Stoffe des Schweißes. Er enthält stickstoffhaltige Substanzen, und zwar Harnstoff [6]) und Ammoniak. Ferner sind Harnsäure, Serin, Kreatinin, Eiweiß, Cholin in ihm anzuzutreffen [7]). Seine Zusammensetzung schwankt erheblich. Vielleicht beruht das zum Teil wenigstens darauf, daß stets neben dem Schweiß auch Flüssigkeit gewonnen wird, die direkt durch die Haut getreten ist. In der Tat kann dessen Menge mit dem Ansteigen der Außentemperatur ebenfalls zunehmen [8]).

Sehr interessant ist die Beobachtung, daß die Schweißdrüsen dann, wenn die Nieren ihre Funktion nicht voll erfüllen können, für diese Organe

---

[1]) *Schwenkenbecher:* Deutsches Arch. f. klin. Med. **79**. 29 (1903). — [2]) *N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller* u. *N. Caspari:* Höhenklima und Bergwanderungen. Bong, Berlin 1906. — *O. Cohnheim* u. *Kreglinger:* Z. f. physiol. Chemie. **63**. 413 (1909). — [3]) *G. A. Talbert;* Americ. J. of physiol. **61**. 493 (1922). — *H. Sharlit* u. *M. Scheer:* Arch. of dermat. and syphil. **7**. 592 (1923). — [4]) *G. A. Talbert:* Americ. J. of physiol. **59**. 454 (1922); **63**. 350 (1923). — [5]) *Elmer Berry:* Biochem. Z. **72**. 285 (1915). — [6]) Es ist unter Umständen für die Beurteilung des Verlaufes des Stickstoffstoffwechsels von größter Bedeutung, die Abgabe stickstoffhaltiger Produkte durch die Haut zu berücksichtigen. Vgl. hierzu *A. Durig, C. Neuberg* und *N. Zuntz:* Biochem. Z. **72**. 253 (1915). — *A. Scheunert, W. Klein* u. *M. Steuber:* Biochem. Z. **133**. 137 (1922). — [7]) Vgl. hierzu die Literatur bei *Fr. N. Schulz:* Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. 2. Aufl. Bd. **5**. 399 ff. (1924). — [8]) *O. Moog:* Z. f. d. ges. experim. Med. **31**. 316 (1923); **42**. 449 (1924).

eintreten und Stoffe in vermehrtem Maße zur Ausscheidung bringen, die sonst in der Hauptsache den Körper mit dem Harn verlassen. Die Schweißdrüsen sind vielleicht immer neben Sekretionsorganen auch Exkretionsorgane, indem sie Stoffe abgeben, die wir zu den Stoffwechselendprodukten rechnen.

Wie schon S. 423 erwähnt, unterstehen die Schweißdrüsen nervösen Bahnen. Diese erhalten die Erregungen von Zentren zugeführt. Es finden sich solche im Rückenmark[1]) und ferner im Gehirn. Es wird vermutet, daß im Zwischenhirn (Regio subthalamica) ein Hauptzentrum vorhanden sei[2]). Bei Veränderungen in der genannten Gegend wurde starke Schweißabsonderung beobachtet. Ein weiteres zerebrales Zentrum soll sich im Stirnlappen befinden[3]). Es ist sehr fraglich, ob es möglich ist, durch lokale Wärmeeinwirkungen eine örtlich beschränkte Schweißsekretion zu bewirken. Es scheint, daß die Anregung zur Tätigkeit der Schweißdrüsenzellen stets zentral erfolgt, sei es, daß Zentren des Rückenmarks oder solche höherer Hirnteile eingreifen.

Viel umstritten ist die Frage nach der Natur der Sekretionsnerven der Schweißdrüsen. Wir wissen, daß reflektorisch Reize mittels Nervenbahnen auf die Schweißdrüsenzellen übermittelt werden. Es ist uns auch bekannt, daß von Großhirnzentren aus Impulse ausgesandt werden können. Das zerebrale Wärmezentrum, von dem aus der Wärmehaushalt geleitet wird, reagiert in feinster Weise auf Erhöhung der Bluttemperatur. Bettet man die Karotis in ein Rohr, das zu einer Halbrinne geformt ist, und durch das warme Flüssigkeit geleitet wird, so tritt allgemeiner Schweißausbruch ein, obwohl nur das Karotisblut eine erhöhte Temperatur besitzt[4]). Ist ein Körperteil z. B. ein Bein durch Durchschneidung seines Nerven ausgeschaltet, dann tritt an diesem keine Schweißabgabe ein. Besonders gut eignen sich zu derartigen Versuchen Katzen, die nur an den Fußballen schwitzen. Es kann ferner durch psychische Einflüsse zur Schweißbildung kommen: Angst, Ärger. Auch hier ist ihre Anregung zentral bedingt. Es fragt sich nun nur, auf welchen Bahnen die Erregung den Schweißdrüsenzellen zugeleitet wird. In Frage kommen das sympathische und das parasympathische Nervensystem. Nun haben wir S. 263 erfahren, daß diese beiden Systeme sich an Hand ihrer Reaktion auf bestimmte Verbindungen unterscheiden lassen. Adrenalin ist z. B. eine Substanz, die, wie wir in Vorlesung 14 eingehend besprochen haben, auf Funktionen einwirkt, die unter dem Einfluß des N. sympathicus stehen. Pilokarpin und Atropin wirken auf vom N. parasympathicus innervierte Organe. Nun liegen die Verhältnisse bei den Schweißdrüsen sehr eigenartig. Atropin lähmt ihre Tätigkeit, Pilokarpin regt sie an. Auf Grund dieser Feststellung wäre zu schließen, daß die Sektionsbahnen dem N. parasympathicus entstammen! Dazu kommt, daß Adrenalin bei vielen Organismen nur eine örtliche Wirkung auf die Schweißdrüsenfunktion hat[5]). Nun fehlt jedoch zu der An-

[1]) Vgl. von neuerer Literatur *G. A. Pari:* Folia med. **6**. 385 (1920). — *André-Thomas:* l'Encéphales. **15**. 233 (1920). — [2]) Vgl. hierzu *H. Böwing:* Deutsche Z. f. Nervenheilk. **76**. 71 (1923). — *G. A. Pari:* Gazz. d. osp. e d. clin. **41**. 443, 834 (1920). — [3]) Vgl. *G. A. Pari:* Gazz. d. osp. e d. clin. **41**. 443 (1920). — [4]) Vgl. hierzu *J. F. Heymans:* Arch. internat. de pharmacodynamie et de ther. **25**. 1 (1919). — [5]) *J. N. Langley* u. *K. Uyeno:* J. of physiol. **56**. 206 (1922). — Vgl. hierzu auch *H. Dieden:* Z. f. Biol. **66**. 387 (1916). — *E. Billigheimer:* A. f. experim. Path. u. Pharm. **88**. 172 (1920). —

nahme, daß parasympathische Fasern die Sekretionsnerven sind, der anatomische Beweis! Es liegen gut begründete morphologische Beobachtungen vor, wonach der N. sympathicus der Sekretionsnerv der Schweißdrüsen ist[1]). Wir stehen hier vor Befunden, die sich nicht vereinigen lassen. Es ist denkbar, daß die „pharmakologische" Unterscheidung der genannten Nervensysteme nicht in allen Fällen zutrifft. Die Frage nach der Art der Sekretionsnerven muß einstweilen offen bleiben[2]). Tatsache ist, daß sie vorhanden sind. Durch sie werden von den verschiedenen Zentren den Schweißdrüsenzellen Erregungen zugeführt. Es ist auch hier, wie z. B. bei den Speicheldrüsen die Frage aufgetaucht, ob nicht die Blutzufuhr von Einfluß auf die Schweißbildung sein könnte. Man reizte z. B. den N. ischiadicus und beobachtete dann, daß am betreffenden Beine Schweiß auf der Haut erschien. Nun sagte man sich, daß eventuell eine Gefäßerweiterung die Ursache der Schweißabgabe sein könnte. In diesem Falle kämen keine sekretorischen Bahnen in Frage. Nun erhält man jedoch auch dann Schweißabgabe, wenn man den N. ischiadicus des amputierten, blutleeren Beines reizt.

Die überragende Bedeutung der Schweißsekretion mit anschließender Verdunstung des abgeschiedenen Wassers für die Regulation der Körpertemperatur läßt sich am besten an Personen erkennen, denen die Schweißdrüsen vollkommen fehlen, und die ganz und gar auf die Perspiratio insensibilis angewiesen sind[3]). Unter gewöhnlichen Verhältnissen und namentlich bei Körperruhe machen sich keine schwereren Erscheinungen geltend, sobald jedoch bei erhöhter Außentemperatur und insbesondere bei Arbeitsleistung die Temperatur des Blutes ansteigt, dann zeigt sich das Fehlen des Wärmeausgleichs durch die Schweißdrüsen schon daran, daß es dem Organismus nicht gelingt, die normale Körpertemperatur beizubehalten. Sie steigt an und kann 40° überschreiten. Die Individuen selbst leiden außerordentlich unter dem Fehlen der Möglichkeit der raschen Wasserabgabe. Sie sind zu größeren körperlichen Leistungen unfähig.

Die Haut hat noch eine ganze Reihe weiterer außerordentlich wichtiger Funktionen zu erfüllen. Zunächst greift sie noch in anderer Weise in die Regulierung der Körpertemperatur ein. Sie steht mit der Außentemperatur in unmittelbarer Berührung — wenn nicht Kleider die Beziehungen zu ihr zu einer indirekten gestalten. Beständig findet ein Wärmefluß statt, indem durch Leitung und Strahlung Wärme abgegeben wird, sofern das Gefälle, was ja gewöhnlich bei uns der Fall ist, nach außen gerichtet ist. Die Haut wird gut durchblutet. Das in sie einströmende

---

R. Hoffmann: Wiener Archiv f. inn. Med. 5. 543 (1923). — *O. Moog:* Archiv f. experim Path. u. Pharm. **98**. 75 (1923). — Vgl. dazu *J. N. Langley:* J. of physiol. **56**. 110 (1922). — *E. Schilf* u. *J. Mandur: Pflügers* Archiv. **196**. 345 (1922). — [1]) *B. Luchsinger: Hermanns* Handbuch der Physiol. **5**. I. Teil. 430 (1883). — *J. N. Langley:* J. of physiol. **12**. 347 (1891); **17**. 296 (1894/95). — Vgl. auch *J. H. Burn:* J. of physiol. **56**. 232 (1922). — [2]) Es ist nahe liegend, auch für die Schweißdrüsen eine antagonistische Innervation anzunehmen und sich vorzustellen, daß der N. sympathicus fördernd und der N. parasympathicus hemmend auf die Schweißabgabe wirkt. Vgl. hierzu *H. Dieden:* Deutsche med. Wschr. Nr. 38 (1918). — [3]) *Quilford:* Wiener med. Wschr. 1116 (1883). — *A. Loewy* u. *W. Wechselmann: Virchows* Archiv f. path. Anat. u. Physiol. **206**. 79 (1911). — *A. Loewy:* Biochem. Z. **67**. 243 (1914). — *W. Siebert:* Z. f. klin. Med. **94**. 317 (1922). — Vgl. hierzu *Levy:* Z. f. klin. Med. **21**. 81 (1892). — *E. Freund:* Wiener klin. Wschr. **33**. 1009 (1920).

Blut hat eine bestimmte Eigenwärme, die es aus dem Inneren des Körpers mitbringt. Es wird nun je nach der Weite der Hautgefäße in einer kleineren oder größeren Oberfläche in gewissem Sinne der Umgebung des Körpers gegenübergestellt. Soll die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung gesteigert werden, dann kommt es zu einer Erweiterung der Blutgefäße. Im umgekehrten Falle verengern sie sich. So kann durch diesen Mechanismus die Wärmeabgabe bald vergrößert, bald eingeschränkt werden. Es sind die Vasomotoren, die regulierend eingreifen. Es müssen vom Wärmezentrum aus — sei es nun vom spinalen oder einem höher gelegenen — Impulse zu dem in Frage kommenden Vasomotorenzentrum ausgehen (Vasokonstriktoren- bzw. Vasodilatatorenzentrum), von dem aus dann die Hautgefäße beeinflußt werden[1]).

Beim Studium des Verhaltens der Hautgefäße haben sich ganz überraschende Befunde ergeben. Es zeigte sich, daß die Hautkapillaren einen hohen Grad der Selbständigkeit besitzen. Sie können z. B. verengt sein, während die Arterien erweitert sind. Dabei fühlt sich die Haut warm an, obwohl sie blaß aussieht. Umgekehrt kann sie infolge Erweiterung der Kapillaren gerötet sein und sich dennoch, weil die Arterien verengt sind, kalt anfühlen. Es sind eine ganze Reihe wichtiger, sog. Dermoreaktionen bekannt geworden, die zum größten Teil eng mit dem Verhalten der Hautkapillaren zusammenhängen. Seitdem es geglückt ist[2]), sie direkt an Ort und Stelle mit dem Mikroskop zu betrachten, ist man auf zahlreiche wichtige Beobachtungen gestoßen. Reizt man eine Hautstelle z. B. mechanisch, dann erkennt man ganz charakteristische Erscheinungen[3]). Sie sind in der Raschheit des Auftretens, in ihrem Verlauf und den Folgen von mancherlei Bedingungen abhängig. So verlangsamt Abkühlung ihr Eintreten und ihr Abklingen, während Erwärmung im Gegenteil beschleunigend wirkt. Es zeigen sich ferner interessante individuelle Verschiedenheiten. Der mechanische Reiz bewirkt da, wo er die Haut trifft, eine blasse Stelle. Durch den ausgeübten Druck wird Blut aus den betroffenen Gefäßen passiv entfernt. Streicht man z. B. mit dem Kopf einer Stecknadel — am besten wiederholt — über die Haut, dann beobachtet man einen blassen Streifen, dem jedoch bald ein roter folgt. Die Rötung verstärkt sich, um dann wieder abzublassen. War der Reiz stark, dann kommt es zu einer arteriell hyperämischen Rötung. Ferner kann man besonders dann, wenn ein kurzer Schlag ausgeübt wird, eine venöse Hyperämie beobachten. Den stärksten Grad der Reaktion stellt die Quaddelbildung dar. Zu der Hyperämie tritt ödematöse Durchtränkung des Gewebes. Neben dieser vasomotorischen Reaktion der Haut, die im einzelnen mannigfaltige Gestalt annehmen kann, indem z. B. die Rötung — genannt Nachröten — und das Abblassen — genannt Nachblassen — nicht einheitlich verlaufen, sondern verschiedene Anteile der gereizten Hautstelle sich in einem verschiedenen Zustande befinden, können noch die Wirkungen der Pilomotoren in Erscheinung treten. Sie sind vom N. sympathicus innerviert[4]) und können durch Reizung

---

[1]) Vgl. hierzu Bd. II, Vorlesung XXVII. — [2]) *O. Müller:* Deutsches Archiv f. klin. Med. **119**. 1 (1916). — *E. Weiss:* Ebenda. **119**. 1 (1916). — *E. Weiss* u. *M. Holland:* Z. f. exper. Path. u. Ther. **22**. 108 (1921). — Vgl. weitere Literatur bei *Eugen Weiss:* Handbuch der biol. Arbeitsmethoden. Abt. V. Teil 4. 101 (1923). — [3]) *U. Ebbecke. Pflügers* Archiv. **169**. 1 (1917). — [4]) *J. N. Langley:* J. of physiol. **15**. 176 (1894).

der entsprechenden Bahnen gruppenweise zur Kontraktion gebracht werden.

Bei diesen Reaktionen handelt es sich nicht nur um Erscheinungen, die ausschließlich von Blutgefäßen aus bedingt sind, vielmehr hat sich gezeigt, daß mit dem Eintreten der vasomotorischen Reaktion ein Ansteigen des Gaswechsels der gereizten Hautstelle einhergeht. Erwärmt man z. B. die Haut, dann ergibt sich eine Hyperämie (Rötung), gleichzeitig findet vermehrter Sauerstoffverbrauch und gesteigerte Kohlensäurebildung statt[1]). Der gesteigerte Stoffwechsel dürfte kaum allein in Zusammenhang mit der teils reflektorischen, teils auch direkt hervorgerufenen Reaktion von Blutkapillaren und bei stärkerem Reiz auch der größeren Gefäße stehen, vielmehr ist anzunehmen, daß Produkte aus der Zelltätigkeit hervorgehen, die einen Einfluß auf ihn haben und nun ihrerseits auch auf das Verhalten der Kapillaren und größeren Gefäße einwirken. Die tiefgreifende Wirkung von Reizen läßt sich auch daran erkennen, daß die elektrische Leitfähigkeit[2]) der Haut für Gleichstrom um ein Mehrfaches des Ruhewertes gesteigert wird[3]). Dieser Vorgang beruht auf einer Abnahme der Polarisierbarkeit der Haut[4]). Diese wiederum wird auf eine Veränderung der Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten im Sinne einer Verringerung zurückgeführt.

Es sei gleich an dieser Stelle angeführt, daß außer der eben erwähnten, lokal durch Reizung von Zellen bedingten „galvanischen" Reaktion entsprechende Erscheinungen bekannt sind, die im Zusammenhang mit der Sekretion der Hautdrüsen stehen. Hierher gehören die neurogalvanische und die psychogalvanische Reaktion[5]). Namentlich die letztere offenbart uns außerordentlich feine, durch das sympathische Nervensystem vermittelte Zusammenhänge der Hautfunktionen und insbesondere derjenigen ihrer Drüsen mit einer großen Reihe von Geschehnissen im Organismus. Ein volles Verständnis der gesamten „Dermoreaktionen" (unter dieser Bezeichnung können wir alle in der Haut und ihren Gebilden sich auf bestimmte Reize hin abspielenden Erscheinungen zusammenfassen) wird erst nach Kenntnis der Funktionen der Kreislaufsorgane und der Eigenschaften und Leistungen des Nervensystems möglich sein. Wir wollen sie hier nur streifen, um darzutun, wie außerordentlich bedeutungsvoll die Haut mit allen ihren Anteilen als ein Gewebe von ganz gewaltigen Ausmaßen — verglichen mit denen anderer Organe — für den gesamten Organismus ist. Die Erscheinungen des psychogalvanischen Reflexphänomens werden bei der folgenden Versuchsanordnung erkennbar. Es wird z. B. eine Versuchsperson — es kann auch ein Tier sein — in einen Stromkreis geringer Spannung (etwa 2 Volt) eingeschaltet. Die Stromstärke wird mittels eines Spiegelgalvanometers gemessen. Sobald nun die Versuchsperson in irgendeiner Art gereizt wird — Nadelstich,

---

[1]) *H. Geßler:* Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **92**. 273 (1922). — [2]) Vgl. hierzu *Martin Gildemeister: Pflügers* Archiv. **194**. 323 (1922). — [3]) *U. Ebbecke: Pflügers* Archiv. **190**. 230 (1921); **195**. 300, 324 (1922). — [4]) Vgl. über die Fähigkeit der Haut (des Menschen), Elektrizität zu speichern: *Erich David: Pflügers* Archiv. **195**. 101 (1922). — *M. Gildemeister:* Ebenda. **195**. 112 (1922). Hier finden sich weitere Literaturangaben. — [5]) *O. Veraguth:* Das psychogalvanische Reflexphänomen. S. Karger, Berlin 1909. — *A. Schwartz: Pflügers* Archiv. **162**. 550 (1915). — *W. Erbs:* In.-Diss. Berlin 1920. — *A. Kohlrausch* u. *E. Schilf: Pflügers* Archiv. **194**. 326 (1924).

Kneifen des Ohrläppchens, akustischer, optischer Reiz usw. —, so zeigt sich nach einer kurzen Latenz von etwa 2 Sekunden ein starker Ausschlag des Galvanometers, und zwar im Sinne einer Verstärkung des elektrischen Stromes. Die gleiche Erscheinung tritt auch dann auf, wenn man die Versuchsperson rechnen läßt, ihr einen Befehl erteilt usw. Jede Erregung bewirkt eine Zunahme der Sekretionstätigkeit der Schweißdrüsen[1]). Atropin bringt den Reflex zum Verschwinden. Die zentripetalen Bahnen der Reflexbogen (vgl. hierzu S. 15) werden von den Sinnesnerven dargestellt, die zentrifugalen vom N. sympathicus (und vielleicht auch vom N. parasympathicus [vg. hierzu S. 425]). Die Feststellung des Vorhandenseins der geschilderten Wechselbeziehung zwischen Reizen, die beliebige Sinnesorgane treffen oder die im Zentralnervensystem entstehen und der Tätigkeit der Schweißdrüsenzellen und der Nachweis einer Veränderung des Gleichstromwiderstandes können uns nicht befriedigen. Wir möchten gern erfahren, was für Veränderungen sich bei den ganzen Vorgängen in der Haut vollziehen. Es ließ sich zeigen, daß nicht, wie man a priori vermuten könnte, die vermehrte Absonderung des Elektrolyte enthaltenden Schweißes es ist, die den Gleichstromwiderstand in der Haut herabsetzt, vielmehr nimmt unter dem Nerveneinfluß die Permeabilität der Hautzellen zu[2]). Sie werden durchlässiger für Ionen, und zwar ist dieses Phänomen feststellbar, bevor die Sekretionstätigkeit der Schweißdrüsen beeinflußt wird[3]).

Mit der Feststellung einer reflektorisch beeinflußten Veränderung der Durchlässigkeit von Zellen ist unser Interesse an dem ganzen Phänomen nicht erschöpft. Es wird im Gegenteil erst dadurch gefesselt. Handelt es sich hier um einen ganz spezifischen Vorgang, der nur für die Hautzellen Bedeutung hat, oder reagieren auch andere vom sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystem versorgte Gewebe in gleicher Weise? So ließ sich z. B. zeigen, daß die oben für die Haut beschriebenen vasomotorischen Reaktionen sich auch an der Leber, der Milz und der Niere hervorrufen lassen.

Die Haut ist den verschiedensten Untersuchungen besonders leicht zugänglich. Wir können an ihr ganz besonders leicht den Einfluß von allen möglichen Reizen prüfen und ferner auf sie und in sie die verschiedensten Stoffe bringen und prüfen, wie die Haut mit ihren verschiedenartigen Anteilen reagiert[4]). Von den Hyperämiestudien führt der Weg zu solchen über Entzündungsvorgänge. Wir können den Zustand der Bestandteile der Haut unter verschiedenen Bedingungen untersuchen. Die Quellung von Zellen und sonstigen Gebilden der Haut läßt sich leicht verfolgen und ebenso die Entquellung. Es hat sich, wie schon S. 414 angedeutet, herausgestellt, daß die Haut über manche Allgemeinerschei-

---

[1]) *M. Gildemeister: Pflüger*s Arch. **149**. 389 (1912); **162**. 489 (1915). — *J. Leva:* Münch. med. Wschr. 2386 (1913). — *Erich Schilf* u. *A. Schuberth: Pflüger*s Arch. **195**. 75 (1922). — [2]) Vgl. hierzu Bd. II, Vorlesung XII. Hier findet sich die einschlägige Literatur über das Problem der Erregung und seine Beziehung zur Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten. — [3]) Vgl. hierzu *M. Gildemeister: Pflüger*s Archiv. **200**. 251, 254, 278 (1923). — *M. Gildemeister* u. *J. Ellinghaus: Pflüger*s Archiv. **200**. 262 (1923). — [4]) Vgl. zu diesen Problemen *U. Ebbecke: Pflüger*s Archiv. **195**. 300 (1922). — *Franz v. Gröer:* Die Dermoreaktionen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. XIII. Teil 2. S. 333 (1924). Hier finden sich viele Literaturangaben.

nungen im Organismus Auskunft gibt. So sind eine ganze Reihe von Immunitätsreaktionen an ihr festgestellt und studiert worden. Wir wissen ferner, daß manche Individuen auf bestimmte Produkte mit ganz charakteristischen Erscheinungen in der Haut reagieren. So zeigen manche Personen nach Genuß von Erdbeeren ausgedehnte Quaddelbildung (Urtikaria). Man spricht von einer Idiosynkrasie. Manche Menschen zeigen eine erhöhte vasomotorische Reaktion. Die Erscheinungen sind bei Reizung der Haut ausgesprochener und andauernder. Besonders das erwähnte Nachblassen ist besonders ausgesprochen. Man spricht von einer Dermographie (sie kann das Nachröten und das Nachblassen betreffen). Es handelt sich hierbei nicht um etwas an sich Anormales, denn, wie bereits S. 427 erwähnt, finden wir quantitativ gemildert bei jedem Individuum dieselbe Erscheinung.

Bei jeder einzelnen Reaktion der Haut auf bestimmte Einwirkungen, seien es nun Reize, die direkt einwirken oder auf Nervenbahnen den Hautanteilen zugetragen werden, oder handle es sich um Inkretstoffe, müssen wir uns die Frage nach ihrer Bedeutung für das Organ selbst und den gesamten Organismus vorlegen. Leider müssen wir zur Zeit auf viele dieser Fragen die Antwort schuldig bleiben. Galt die Haut bis vor kurzem als ein anatomisch gründlich erforschtes Organ, und schienen seine Funktionen: Schutzorgan, Sinnesorgan, Organ im Dienste des Wärmehaushaltes und des Stoffwechsels gut bekannt, so hat uns die neuere Forschung gezeigt, daß alles im Flusse ist. Selbst die Struktur der Haut ist umstritten! Wir wissen ferner über manche Einzelfragen, wie die der Pigmentbildung und der Keratinentstehung, nur wenig. Auch in bezug auf die Funktionen der Haut sind noch viele Fragen offen. Wir wissen, daß mit den erwähnten Aufgaben die Funktionen des in so mannigfacher Weise mit wohl allen Organen des Körpers verknüpften Organes „Haut“ bei weitem nicht erschöpft sind. Einzufügen haben wir noch als festgestellte Funktion ihr Anteil am Gasaustausch[1]). Er ist bei uns unerheblich. Bei Muskelarbeit steigt die Kohlensäureabgabe durch die Haut an[2]). Wir sind jedoch auf den Gaswechsel der Haut nicht angewiesen. Eine ganz andere Rolle spielt er z. B. bei den Amphibien. Wir können ferner von bekannten Funktionen der Haut noch erwähnen, daß sie unter Umständen den gesamten Kreislauf durch Aufnahme von Blut entlasten kann. Durch Erweiterung der Blutgefäße der Haut ist in besonderen Fällen eine Ableitung von Blut möglich. Sehr interessant ist ferner die Feststellung, daß zwischen der Temperatur der Atemluft und derjenigen der Haut enge Beziehungen bestehen. Es wird von ihr aus die Durchblutung der Lunge auf dem Wege des Reflexes geregelt[3]).

Über die besprochenen Funktionen der Haut hinaus erfüllt sie als komplexes Organ von großer Ausdehnung, wie schon oben erwähnt, ohne jeden Zweifel noch weitere Funktionen im Organismus. Sie gehört zu jenen Geweben, die nirgends Ganglienzellen aufweisen[4]), vielmehr ausschließlich ihre nervösen Zentren außerhalb des Bereiches ihrer Zellen haben. Auf der einen Seite haben wir Phänomene, wie z. B. das psychogalvanische,

---

[1]) Vgl. Bd. II, Vorlesung XXIII. — [2]) *A. Alchieri:* Arch. di fisiol. **21**. 181 (1923). — [3]) *G. Viale:* Arch. ital. de biol. **72**. 32 (1923). — [4]) Vgl. hierzu *G. Rijnberk:* Arch. néerl. de physiol. **8**. 394 (1923).

kennen gelernt, die eine nie geahnte Abhängigkeit von Zellfunktionen von Nerveneinflüssen wiederspiegeln, und auf der anderen sind uns Vorgänge bekannt, die zeigen, daß der Haut als Organ eine weitgehende Selbständigkeit zukommt. Wir wissen, daß die Haut und insbesondere die Epidermis sich lange überlebend erhalten lassen. Haut läßt sich leicht transplantieren. Von ganz besonderem Interesse ist das eigenartige Verhalten der Haut bei Verletzungen. Solche oberflächlicher Natur führen zu einer Wiederherstellung der ursprünglichen Verhältnisse. Sobald jedoch die tiefer gelegenen Anteile betroffen sind, kommt es zur Bildung einer Narbe. Ihre Entstehung läßt uns tiefe Blicke in Regenerationsvorgänge tun.

Gewiß hat die Haut auch ihren eigenen Haushalt. Ihr Stoffwechsel ist ohne Zweifel ein reger. Vielfach wird vermutet, daß sie Stoffe hervorbringt, die in anderen Gewebsarten bestimmte Wirkungen entfalten, d h. sie wird von manchen Forschern den Inkretionsorganen zugerechnet. Es ist sehr wohl möglich, daß diese Ansicht richtig ist, ja man kann sogar von einem hohen Grad der Wahrscheinlichkeit sprechen, und dennoch müssen wir gestehen, daß ein Beweis in dieser Richtung nicht vorliegt.

Durch die Beziehung der Haut und mehrerer ihrer Gebilde: Schweißdrüsen, Arrectores pilorum, übrige glatte Muskulatur zum vegetativen Nervensystem ist sie in gewissem Sinne ein Ausdrucksorgan für zahlreiche, im Inneren des Organismus sich abspielende Vorgänge geworden. Sie vermag dem Beobachter vieles zu verraten, was sich augenblicklich in ihm abspielt und auch vielfach, was vorausgegangen ist. Eine welke, schlaffe Haut berichtet uns, wenn nicht eine Alterserscheinung vorliegt, von mangelhafter Ernährung, vom Aufbrauch des Fettes des Unterhautzellgewebes. Schwielen u. dgl. lassen uns den Beruf des Trägers der Haut erraten. Narben berichten von Verletzungen. Bei psychischen Erregungen bemerken wir vasomotorische Erscheinungen, Schweißbildung, eventuell eine Gänsehaut. Schreck läßt sie z. B. entstehen. Die Haare sind gesträubt. Schweiß bricht aus. Zugleich besteht tiefe Blässe der Haut. Freude spiegelt sich in der Rötung der Haut wieder.

Es ist bestimmt zu erwarten, daß die Pathologie der Haut uns in vieler Hinsicht Aufklärung über noch unerkannte Funktionen und vor allem auch über ihren Bau bringen wird. Wir können das Organ „Haut“ nicht exstirpieren und prüfen, was für Folgeerscheinungen auftreten und etwa durch Transplantationsversuche diese bekämpfen! Wir müssen jene Fälle ins Auge fassen, bei denen bestimmte Anteile der Haut verändert sind. So haben Beobachtungen an Individuen, denen die Schweißdrüsen fehlen, einmal in besonders eindringlicher Weise ihre Bedeutung für die Wärmeregulation dargetan und zugleich die Möglichkeit eröffnet, festzustellen, ob und wieviel Wasser von der Haut direkt zur Abgabe gelangt. Das Fehlen der Talgdrüsen ist auch beobachtet. Die Haut erscheint trocken und zum Teil rissig. Ausgedehnte Verhornung (Hyperkeratose, Ichthyosis usw.), ausgedehnte Entzündungen (Ekzeme) u. dgl., ferner Verbrühungen, Verbrennungen oder Hautverluste großen Umfanges im Zusammenhang mit Verletzungen vermochten bis jetzt über besondere, noch nicht erkannte Funktionen der Haut nichts Bestimmtes auszusagen. Wohl wissen wir, daß, wenn ein erheblicher Teil der Haut verbrüht oder verbrannt ist, der Tod eintritt. Damit ist nicht gesagt, daß nur das Fehlen eines großen Teiles der Haut die Ursache der schweren Erscheinungen ist, die jenen Verände-

rungen folgen. Es entstehen dabei, wie wir wissen, Produkte (methylierte Guanidine usw.)[1]), die schädlich wirken. Dazu kommt, daß ja nicht nur die Haut als solche Schaden leidet, vielmehr sind noch andere Gewebe in Mitleidenschaft gezogen, sobald die Kutis beteiligt ist. Bei Erkrankungen der Haut akuter oder chronischer Art wissen wir nicht immer, ob sie Folgeerscheinungen von Störungen sind, die den gesamten Organismus betreffen, oder ob bestimmte Organe in ihrer Wechselbeziehung zur Haut eine Veränderung erfahren haben, oder aber ob eine Schädigung oder Veränderung vorliegt, die ganz spezifisch der Haut eignet, und nun sekundär allgemeine Erscheinungen sich anschließen[2]). Es ist klar, daß die eindeutige Beantwortung dieser Fragen von grundlegender Bedeutung für die Behandlung der Hautkrankheiten sein muß. Kein Organ liegt unseren Augen und damit unserer Beobachtung so offen zutage, wie die Haut. Sie wird die Forschung noch lange fesseln!

---

[1]) Vgl. Band I, Vorlesung XXX. — [2]) Vgl. hierzu *Erwin Pulay:* Stoffwechsel und Haut. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1923.

Vorlesung 23.

Rückblicke und Ausblicke.

Werfen wir nun noch einen Blick auf das zurück, was wir in den vorhergehenden Vorlesungen kennen gelernt haben. Wir haben einen tiefen Einblick in das Geschehen in unserem Organismus getan und erkannt, daß ein sehr großer Anteil seiner Leistungen sich ohne unseren Willen vollzieht. Tag und Nacht laufen zahlreiche Funktionen in geordneter Weise ohne Beteiligung jener Zentren des Gehirnes ab, von denen aus wir bestimmte Funktionen willkürlich in die Wege leiten können. Selbst bei diesen liegen gekoppelte Reaktionen vor, die wir in gewissem Sinne nur als Komplexe beherrschen und nicht in ihren Einzelheiten. So können wir wohl „willkürlich" quergestreifte Muskeln zur Verkürzung bringen und damit eine bestimmte Bewegung ausführen. Ohne unser Zutun kommt es dabei zu einer fein abgestuften Tätigkeit von antagonistisch wirkenden Muskeln. So wirkt bei der Kontraktion des M. biceps der M. triceps mit. Ferner sind es nicht einzelne Muskeln, die wir innervieren, vielmehr sind in der Rinde unseres Gehirnes bestimmte Bewegungskomplexe festgelegt. Genau so, wie in der linken unteren Stirnwindung (beim Rechtshänder) eine Zentrale vorhanden ist — das motorische Sprachzentrum —, von der aus alle jene Muskeln in geordneter und außerordentlich fein eingestellter Weise innerviert werden, und zwar über bestimmte Zentren, die in der benachbarten vorderen Zentralwindung sich befinden, die beim Sprechen usw. tätig sind, können wir mittels unseres Willens auch nur den Anstoß zum Ablauf bestimmter Vorgänge geben, die sich in Form bestimmter Skelettmuskelwirkungen kundgeben. Dabei sind beständig mit motorischen Leistungen solche sensibler Art verflochten. Wir sind über jede Stellung unseres Körpers ohne unser Zutun unterrichtet. Wir wissen, wenn wir eine bestimmte Stellung des Armes ohne Kontrolle durch das Sehorgan einnehmen, wie die Lage jedes einzelnen Teiles im Raume ist. Wir setzen unsere Beine in Bewegung, um zu laufen. Dazu ist in der Regel ein Willensakt erforderlich, dann aber vollziehen sich die Leistungen der entsprechenden Muskeln ohne unsere besondere Aufmerksamkeit. Auch das motorische Sprachzentrum ist für sich allein nicht fähig, all die so unendlich fein abgestuften Erregungen auszusenden, die erforderlich sind, um die so außerordentlich komplizierten Bewegungen der Lippen, der Zunge usw., der Kehlkopfmuskulatur folgerichtig aneinander zu reihen, in deren Gefolge bestimmte Laute in bestimmter Tonhöhe, Tonstärke usw.

zur Entwicklung kommen. Es muß das im sensorischen Sprachzentrum deponierte Wortklangbild mitwirken. Enthält es keine Erinnerungsbilder von solchen, dann besteht Sprachlosigkeit, obwohl das motorische Sprachzentrum, ferner alle Verbindungsbahnen zu jenen Zentren, deren Bahnen zu den Muskeln der Zunge, des Kehlkopfes usw. führen, sich in bester Ordnung befinden, und endlich auch alle in Frage kommenden, beim Sprechen beteiligten Organe funktionsbereit sind.

So erkennen wir, daß auch jene Vorgänge, die wir als bewußt von den unbewußten unterscheiden, in Wirklichkeit nur in Teilvorgängen unserem Willen unterstehen. Es wird eine Funktion ausgelöst, der Ablauf selber ist festgelegt, zwar nicht unverrückbar, denn es können neue Assoziationen gebildet werden, worauf dann, wenn ein bestimmter Anreiz vorhanden ist, in abstufbarem Umfang alle jene Funktionen zum Ablauf kommen, die zusammengekoppelt sind. Von diesen Vorgängen oft gar nicht leicht abgrenzbar ist der Reflexvorgang. Bei ihm verlaufen oft außerordentlich komplizierte Vorgänge ohne unser Bewußtsein. Der Reflexbogen berührt nur Zentren des Rückenmarks, oder er umfaßt die Medulla oblongata, oder aber er steigt weiter hinauf in das Zentralnervensystem. Man hat vielfach von unterbewußten Vorgängen gesprochen und damit zentral bedingte Reflexe abgrenzen wollen. Es ist schwer zu verstehen, was Unterbewußtsein sein soll! Wir haben schon S. 420 kurz angedeutet, eine wie gewaltige Bedeutung die Sensomotilität für unseren Organismus hat. Fortlaufend strömen den Zentren des Rückenmarks und auch höher gelegener Teile des Nervensystems Erregungen von der Peripherie aus zu. Ihnen folgen auf dem Fuße motorische Reaktionen. Jede Bewegung erzeugt Veränderungen in der Stellung und im Spannungszustand vieler Gewebsteile. Die Gelenkkapsel wird teils entspannt, teils gespannt, das gleiche gilt von den Kapselbändern, von Muskeln, von der Haut. Jede Veränderung im Spannungszustand, in den Druckverhältnissen usw. wird zentral „gemeldet“. Sofort können entsprechende motorische Maßnahmen ausgelöst werden.

Während bei den quergestreiften Muskeln neben Reflexvorgängen auch bewußte eine bedeutsame Rolle spielen, und wir in gewissem Sinne jederzeit die Zügel selbst in die Hand nehmen können, ist das nun für eine gewaltige Summe von Prozessen nicht der Fall. Die gesamte glatte Muskulatur ist unserem Willen entzogen. Auch dann, wenn jemand die Arrectores pilorum „willkürlich“ in Aktion setzen und auch andere unserem Willen nicht unterworfene Muskelaktionen auf Kommando hervorrufen kann, liegen in Wirklichkeit keine direkten Beeinflussungen jener Muskeln vor, vielmehr werden sie dadurch in Tätigkeit gesetzt, daß die betreffende Person besonders lebhaft bestimmte Vorstellungen, wie z. B. die einer Gefahr (Angst) bei sich hervorruft und auf diesem Wege die Bahn zu jenen Zentren findet, von denen aus dann die in Frage kommende Muskulatur in Tätigkeit versetzt wird. Niemals kann glatte Muskulatur direkt mit Willen innerviert werden.

Wir haben bei der Besprechung der motorischen Leistungen des gesamten der Verdauung dienenden Apparates die hohe Bedeutung von Reflexvorgängen kennen gelernt und erkannt, in wie feiner Weise jedes Organ — ja jeder Anteil eines solchen — an zwei Zügeln geführt wird,

die immer in ständiger Fühlung mit diesem sind. Wir haben Nervenbahnen, die fördernd und andere die hemmend auf bestimmte Funktionen einwirken. In jedem Augenblick ist der Funktionszustand der glatten Muskulatur der Ausdruck der Resultante der Wirkung dieser beiden Nervenbahnen bzw. ihrer Einwirkungen. Wir sagen, daß die Muskulatur einen bestimmten Tonus d. h. einen bestimmten Tätigkeitszustand hat. Wir erkennen die große Bedeutung der doppelten, ständig stattfindenden Innervation sofort, wenn die eine Bahn unterbrochen ist. Sofort macht sich der Einfluß der anderen überragend geltend. Die Störungen sind größer, als wenn beide Arten von Innervationen ausgeschaltet sind (vgl. hierzu S. 31). Es sei an die Nahrungsaufnahme erinnert. Schon in der Mundhöhle greifen reflektorische Vorgänge ein. Der Kauakt vollzieht sich im allgemeinen reflektorisch. Wir können in ihn mit unserem Willen eingreifen. Der Bissen wird nach hinten dem Schlunde zu befördert. Noch haben wir ihn in unserer Gewalt. Kaum hat er durch Berührung der hinteren Rachenwand den Schluckreflex ausgelöst, so ist er unserem Willen entzogen. Von nun an spielen sich Vorgänge ab, die wir nicht beeinflussen können. Der Bissen gelangt in den Magen, von da in den Darm, bis schließlich Reste von ihm sich beim Eintreten in den Enddarm in unser Bewußtsein einschieben. Es tritt der Stuhldrang auf, und nun setzen Vorgänge ein, bei denen unbewußte und bewußte Vorgänge Hand in Hand arbeiten.

Besonders interessante Einblicke erhielten wir von der Verknüpfung von Reiz und Tätigkeit beim Studium des Verhaltens der Drüsenzellen. Einerseits waren es lokale Einwirkungen, die zur Auslösung des Reflexes führten, teils waren alle möglichen Sinnesorgane beteiligt, wobei in der Medulla oblongata gelegene Zentren als Aufnahmeapparate von Erregungen und Umschaltestellen auf sekretorische Bahnen dienten, teils lagen Vorstellungskomplexe der Auslösung bestimmter Einwirkungen auf Drüsenzellen zugrunde. Auch hierbei geht die Leitung über die eben genannten Zentren. Auch hier haben wir eine doppelte Innervation vor uns — die Sekretion fördernde und hemmende Bahnen. In fein abgestufter Weise werden die Drüsenzellen beeinflußt. Sie unterstehen nicht einem beständigen Sekretionsreiz, wohl aber sind sie beständig in irgend einer Weise in Funktion. Sie entnehmen dem Blute Stoffe und bilden daraus spezifisch aufgebautes Material — das Sekret. Wir können diesen Vorgängen zum Teil mit dem Mikroskop folgen und beobachten, wie im Protoplasma sich Umwandlungen vollziehen, die offenbar im Dienste der Sekretbereitung stehen. Dann folgt auf einen besonderen Reiz hin die Sekretion. Sie vollzieht sich unter Stoff- und Energieumsatz. Die Sekretmenge ist abgestuft, und zum Teil auch ihre Zusammensetzung beeinflußt.

Nicht nur Nerveneinflüsse regeln die Sekretionstätigkeit, vielmehr greifen auch Reizstoffe — Kretine — ein. Sie werden an bestimmten Stellen gebildet, dem Blute übergeben und den Drüsenzellen zugeführt. Mit dieser Feststellung stießen wir zum erstenmal auf Inkretstoffe. Es gibt Zellen, die spezifisch aufgebaute Produkte erzeugen und diese nach außen abgeben. Wir sprechen von einer Sekretion. Andere liefern solche an das Blut ab. Sie vollführen eine innere Sekretion=Inkretion. Wir lernten dann zahlreiche Organe kennen, die durch Inkretstoffe hochbedeutsame Funktionen im Organismus ausüben. Der gesamte Stoffwechsel

wird durch solche Stoffe in bestimmten Bahnen gehalten. Ferner ist das gesamte Wachstum in allen seinen Phasen von der Mitwirkung von Inkretstoffen abhängig. Es sei an die Beziehungen der Schilddrüse, der Thymus, der Epithelkörperchen, der Hypophyse bzw. bestimmter Anteile dieses zusammengesetzten Organes, der Keimdrüsen zur Entwicklung insbesondere des Skelettes erinnert. Besonderes Interesse weckt der Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die Ausbildung der spezifischen Geschlechtsmerkmale. Überall stoßen wir auf Beziehungen bestimmter Zellarten zu bestimmten Funktionen.

Bei der Besprechung der Bedeutung der Inkretionsorgane für den Organismus stießen wir auf viele Fragestellungen, für die wir eine Antwort nicht geben konnten. Es genügt uns nicht, feststellen zu können, daß bei der Ausschaltung bestimmter Funktionen eines Organes charakteristische Ausfallserscheinungen auftreten, die sich durch dessen Transplantation oder durch enterale bzw. parenterale Zufuhr von aus dem entsprechenden Organ gewonnenen Produkten beseitigen lassen, vielmehr möchten wir wissen, an welcher Stelle die Inkretstoffe eingreifen, wie ihre Wirkung sich entfaltet usw. Haben Inkretstoffe Einfluß auf den gesamten Zustand der Zellen? Sind sie es, die bei den fortgesetzten Änderungen, die im Laufe des Stoffwechsels in den Zellen auftreten, immer wieder ein bestimmtes Milieu schaffen, das durch ein bestimmtes Ionen-, Base-Säure-Gleichgewicht, bestimmte Eigenschaften der im kolloiden Zustand in der Zelle vorhandenen Stoffe usw. gekennzeichnet ist? Oder wirken sie dadurch, daß sie solche Gleichgewichte in charakteristischer Weise bald nach dieser, bald nach jener Richtung verschieben? Gibt es antagonistisch wirkende Inkrete? Wie ist die Zusammenarbeit der von den verschiedenen Organen hervorgebrachten Stoffe mit spezifischer Wirkung? Wie ist ihr Zusammenspiel mit den in den Zellen selbst entstehenden und an Ort und Stelle ihre Wirkung entfaltenden Endokreten und vor allem auch mit jenen noch unbekannten Stoffen, die einstweilen Vitamine bzw. Nutramine genannt worden sind? Stehen die Inkrete in Beziehungen zu bestimmten Fermenten? Schaffen sie für deren Wirkung geeignete Bedingungen? Auf alle diese Fragen vermögen wir nur mit Vermutungen zu antworten.

Je tiefer wir in das Wesen der Wirkung der einzelnen Inkretstoffe eindringen, um so klarer erkennen wir, daß der Forschung nicht mit phantasievollen Anschauungen gedient ist. Sie sind im Gegenteil schädlich, weil sie Wissen vortäuschen, wo vollkommene Dunkelheit herrscht. Sie können vor allem auch die Forschung in ganz falsche Richtung führen. Als das Adrenalin mit seinen spezifischen Wirkungen entdeckt war, glaubte man in diesem Inkret ein Produkt vor sich zu haben, das fortlaufend den Blutdruck regelt und darüber hinaus alle Zellarten beeinflußt, die in Beziehung zum N. sympathicus stehen. Die genauere Analyse seiner Wirkung und seines Vorkommens im Blute hat jedoch ergeben, daß das Adrenalin offenbar nur in besonderen Fällen eingreift. So lange an die Organe, die vom genannten Nervensystem versorgt sind, keine besonderen Ansprüche gestellt werden, genügt die Regelung ihrer Tätigkeit durch das Wechselspiel zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem. Sobald es sich jedoch darum handelt, besondere Leistungen zu vollbringen, wird die Inkretion des Adrenalins in vermehrtem Maße in

Gang gebracht. Gewiß liegen bei manchen anderen Inkretstoffen die Verhältnisse ähnlich.

Ein weiteres Beispiel, wie vorsichtig man in der Beurteilung der Funktionen bestimmter Inkretstoffe sein muß, lehrt die Entdeckung, daß Adrenalin in gewissen Dosen in das Blut gebracht, zu einer Hyperglukoplasmie führt, während das aus den Inselzellen der Pankreasdrüse gewonnene Insulin umgekehrt eine Hypoglukoplasmie bewirkt. Diese kann, wenn die Leber genügend Glykogen enthält, durch parenterale Zufuhr von Adrenalin bekämpft werden. Was liegt näher, als im Adrenalin und Insulin antagonistisch wirkende Inkretstoffe zu erblicken und Vermutungen über ein Wechselspiel der Pankreasdrüse und der Nebennieren im Kohlehydrat freien Lauf zu lassen? Jetzt wissen wir, daß diese beiden Inkrete durchaus keine Antagonisten sind. Wohl aber ist es denkbar — und dafür sprechen manche Beobachtungen —, daß das eine Inkret durch seine Wirkung auf die Abgabe des anderen Einfluß gewinnen kann. So ist, wie schon S. 294 erwähnt, beobachtet worden, daß Traubenzucker ein Anreiz für die Abgabe von Insulin ist, während offenbar Eiweißabbaustufen anregend auf die Adrenalininkretion wirken und zugleich imstande sind, Mengen dieses Inkretstoffes, die an sich keine Wirkung im Gefolge haben, zur Entfaltung des spezifischen Einflusses zu bringen.

Wir haben ferner erkannt (vgl. S. 293), daß die Wirkung von Insulin und Adrenalin in ganz inniger Beziehung zur Alkalireserve des Organismus steht. Ist sie herabgesetzt — ein Zeichen für erhöhten Säuregehalt —, dann findet sich eine erhöhte Empfindlichkeit für Adrenalin, umgekehrt ist diejenige für Insulin stark herabgesetzt. Ist dagegen die Alkalireserve erhöht, dann kommt die Insulinwirkung zum Vorschein, während die Adrenalinwirkung herabgesetzt, ja unter Umständen ganz unterdrückt wird. Es ist von großem Interesse, daß es geglückt ist, die Adrenalin- und Insulinwirkung durch die Art der Ernährung in weitgehendem Maße zu beeinflussen. Mit „saurem“ Futter wird die erstere, mit „basischem“ die letztere begünstigt.

Diese Feststellungen führen uns weiter in der Erkenntnis der Inkretwirkungen. Sie zeigen uns, daß es nicht nur darauf ankommt, daß ein bestimmtes Inkret im Körper gebildet wird, seine Wirkung ist vielmehr von den vorhandenen Bedingungen abhängig.

Von ganz besonderem Interesse sind die Feststellungen, wonach unser ganzer Organismus — abgesehen von der ererbten Anlage und ihrer Entwicklung — in außerordentlich weitgehender Weise von dem Zusammenwirken zahlreicher Organe abhängig ist. Jeder einzelne Vorgang ist in charakteristischer Weise geregelt. Die Verkalkung, die Bildung von Knochengewebe usw. — alle diese so wichtigen Glieder in der Kette jener Prozesse, die das Wachstum beherrschen, stehen unter dem Einflusse von Inkretstoffen. Versagt ein einziges der beteiligten Inkretionsorgane, dann kommt es zu Störungen. Die für jede Rasse und ihre Mischungen charakteristische Entwicklung und Endform wird verwischt, und es entstehen Typen, denen besondere Rassenmerkmale fehlen. So besitzen die Kretins der ganzen Welt verwandte Züge. Man könnte daran denken, einen Organismus, der ohne die Mitwirkung von Inkretstoffen zur Entwicklung käme — in Wirklichkeit ist das wohl kaum möglich —, als Grundform

zu betrachten, an der die Inkretionsorgane mit ihren spezifisch gebauten Sendboten nun Zug um Zug charakteristische Entwicklungsformen anbringen. Allein die Störungen, die uns nach dem Ausfall bestimmter Organe namentlich beim wachsenden Individuum entgegentreten, sind so schwere und eingreifende, daß wir sofort erkennen, daß z. B. ein Kretin nicht einfach einen Organismus darstellt, bei dem ein durch alle anderen Inkretionsorgane auf eine bestimmte Stufe der Entwicklung gebrachter Körper vorliegt, zu dessen Vollendung nur noch das Eingreifen der Schilddrüse notwendig wäre. Vielmehr bringt eine Störung sofort andere mit sich, weil eben alle Vorgänge im Organismus auf das engste mit einander verknüpft sind. Das gleiche Problem taucht bei der Betrachtung jener Hemmung der Entwicklung, die auftritt, wenn die Geschlechtdrüsen ihre Inkretfunktion nicht ausüben, auf. Auch dann erhalten wir Organismen, denen der spezifisch weibliche bzw. männliche Geschlechtscharakter fehlt. Darf man den Zustand der Kastraten als Neutralform auffassen, oder stellt er eine Störung dar? Im ersteren Falle hätten wir einen Organismus vor uns, der an sich normal angelegt wäre, dem jedoch die Geschlechtsmerkmale fehlen. Im letzteren Falle, d. h. bei Annahme eines durch den Wegfall der Geschlechtsdrüsen in seinen Funktionen weitgehend gestörten Organismus, liegt keine „geschlechtslose" Grundform vor, sondern eine tiefgreifende Entwicklungsstörung.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß jeder Organismus, bei dem Inkretionsorgane versagen, als ein in seinem ganzen Zustand mehr oder weniger weitgehend gestörter zu betrachten ist. Es wird die Zeit kommen, in der sich uns bestimmte feinste Störungen im Stoffwechsel durch die Reaktion des betreffenden Organismus auf bestimmte Einwirkungen und im feineren Bau bestimmter Gewebe usw. enthüllen werden. Von besonderem Interesse ist in dieser Richtung die Beobachtung, daß nach Entfernung der Ovarien das Vermögen der Leukozyten, Kohlepartikelchen aufzunehmen, herabgesetzt ist[1]). Besonders stark gestört ist ihre phagozytäre Leistung bei den der Schilddrüse beraubten Tieren. Der Schluß liegt nahe, daß die Störung, die dem Fehlen der genannten Organe folgt, alle Körperzellen umfaßt. Es ist nun von besonderer Bedeutung, daß gezeigt werden konnte, daß nicht die Leukozyten als solche verändert sind, vielmehr ist es das Milieu, in dem sie sich befinden, das sie in ihrer Tätigkeit hemmt. Überträgt man sie nämlich in Serum von normalen Tieren, dann hebt sich ihr Vermögen Stoffe aufzunehmen sofort. Umgekehrt setzt Serum von schilddrüsenlosen Tieren dieses bei Leukozyten normaler Organismen herab.

Wir führen diese Feststellungen hauptsächlich deshalb hier an, weil sie zeigen, daß nicht jede in Erscheinung tretende Störung in den Zellen selbst bedingt zu sein braucht. Es können die zur Entfaltung bestimmter Funktionen notwendigen Bedingungen fehlen. Gelingt es uns, sie wieder herzustellen, dann beobachten wir die Behebung von Störungen. Wir müssen darnach streben, in ähnlicher Weise jede einzelne Ausfallserscheinung nach dem Versagen bestimmter Zellarten auf ihre Ursache zurückzuführen. Wir beobachten Störungen in der Knochenentwicklung bei Fortnahme der

[1]) *Leon Asher* u. *K. Furuya:* Biochem. Z. **147**. 410 (1924).

Schilddrüse, der Geschlechtsdrüsen, der Thymus usw. In mancher Hinsicht stoßen wir auf recht ähnliche Erscheinungen, und dennoch können ihre Ursachen ganz verschiedene sein. Wir können uns nicht damit begnügen, festgestellt zu haben, daß die Verkalkung von Knochengrundgewebe mangelhaft ist, daß die Epiphysenfuge zu früh oder zu spät geschlossen wird usw. Wir wollen in jedem Einzelfall erfahren, auf welchen Umstand bestimmte Hemmungen u. dgl. zurückzuführen sind. Ist die Regulation der Reaktion des Milieus, in dem bestimmte Vorgänge sich vollziehen, gestört? Sind es Ionenwirkungen, die nicht in der richtigen Weise ausbalanciert sind? Sind jene Zellen gestört, von denen aus die Synthese des Knochengerüstes in allen Einzelheiten erfolgt? In manchen Fällen wird man auch daran denken müssen, daß infolge des Fehlens bestimmter Inkrete, Stoffe, die im Zellstoffwechsel oder auch schon im Darme entstehen, nicht vollständig verwandelt werden. Dabei kann es zur Bildung von Produkten kommen, die schädlich wirken und auf diesem Wege Störungen verursachen. Es sei in diesem Zusammenhang an die Beobachtung des Auftretens von methyliertem Guanidin beim Ausfall der Epithelkörperchenfunktionen erinnert.

In der angedeuteten Richtung einer Veränderung von Bedingungen in Zellen sind nun Beobachtungen von höchstem Interesse, die in eindeutiger Weise zeigen, daß es gelingt, die Fähigkeit von Geweben für bestimmte Synthesen zu beeinflussen[1]). Füttert man z. B. Kaninchen mit Grünfutter (in ihm überwiegen die Basen), dann ist die Bildung von Hippursäure aus Glykokoll und Benzoësäure herabgesetzt[2]). Sie ist dagegen stark begünstigt, wenn man ein „saures“ Futter, z. B. Hafer, verabreicht. Auch andere Synthesen, wie z. B. die Bildung von Merkaptursäure nach Eingabe von Halogenbenzol[3]), lassen sich durch die Art der Nahrung tiefgehend beeinflussen. Ferner zeigen schilddrüsenlose Tiere ein verringertes Methylierungsvermögen. Es ist dies besonders deutlich zu erkennen, wenn man einem normalen Tier und einem schilddrüsenlosen tellurige Säure verabreicht. Das erstere zeigt nach kurzer Zeit den für Tellurmethyl charakteristischen knoblauchartigen Geruch, während beim letzteren dieser später und weniger intensiv in Erscheinung tritt. Alle diese Beobachtungen zeigen uns, in wie feiner Weise der Zellstoffwechsel in seinen Einzelheiten auf bestimmte Bedingungen eingestellt ist. Das Fehlen bestimmter Inkretstoffe verhindert in vielen Fällen ihr Zustandekommen. Es gelingt in einem ganz normalen Tier durch die Art der Nahrung Bedingungen zu schaffen, die für eine bestimmte Leistung (z. B. eine bestimmte Synthese) günstig oder aber ungünstig sind. Gewiß wird die weitere Beschreitung des eingeschlagenen Weges noch tiefer in das Wesen der im Einzelfalle für bestimmte Vorgänge notwendigen Konstellationen in und um die Zellen hineinleuchten.

Es ist von hohem Interesse, daß im Organismus wohl alle Funktionen in mehrfacher Weise gesichert sind. Auf der einen Seite sind es Nerveneinflüsse, die regelnd in solche eingreifen und bald fördernd, bald hemmend wirken. Wie sich im einzelnen Falle ihre Wirkung entfaltet ist ein Problem

---

[1]) *Emil Abderhalden* u. *Ernst Wertheimer: Pflüger*s Archiv. **206**. 460 (1924); **207** (1925). — [2]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXVII. — [3]) Vgl. Bd. I, Vorlesung XXVII.

für sich. Die Feststellungen von *O. Loewi*[1]) über die Wirkung des N. sympathicus und parasympathicus auf das Herz (beim Frosche) eröffnen weite Ausblicke in dieser Richtung. Er konnte zeigen, daß bei Reizung der genannten Nerven Stoffe gebildet werden, die genau jene Wirkung am Herzmuskel entfalten, die wir auch dann beobachten, wenn wir sie reizen, d. h. es läßt sich der Nerveneinfluß durch Produkte ersetzen, die unter ihrer Wirkung zur Abgabe gelangt sind. Es ist naheliegend, den Einfluß der Nerven ganz allgemein in der Bildung spezifischer Bedingungen am Orte ihrer Wirkung zu suchen. Vielleicht werden bei jeder wirksamen Nervenreizung Produkte in Freiheit gesetzt, die in dem Erfolgsorgan bestimmte Veränderungen verursachen. Dabei kann es sich um eine Verschiebung im Ionengehalt[2]), um die Bildung eines Inkret(oder Endokret-)stoffes handeln, oder aber es wird die Verteilung der kolloiden Teilchen, ihr Quellungszustand usw. und damit zugleich die Durchlässigkeit der Zellgrenzschichten geändert. Das Wesen der Innervation rückt unserem Verständnis näher. Vor allem dürfte jener unter Nerveneinfluß zustandekommende Zustand einer in feinster Weise geregelten Dauerkonktraktion, genannt Tonus, in engstem Zusammenhang mit den hier erörterten Problemen stehen. Die völlige Aufklärung seines Wesens wird ohne Zweifel für die ganze Auffassung der Nervenwirkung grundlegend werden. Es wird offenbar durch irgendwelche Festlegung einer bestimmten Wechselbeziehung der Zellinhaltstoffe zueinander ein Zustand geschaffen, bei dem ohne Energieumsatz eine bestimmte Spannung der Muskelfasern festgehalten wird. Es ist naheliegend, auch hier an Verschiebungen im Gehalt an bestimmten Ionen und den damit verbundenen Umstellungen der Eigenschaften kolloider Teilchen (Änderung des Quellungszustandes, der Verteilung usw.) zu denken.

Neben dem Nervensystem unterstehen die Funktionen der einzelnen Zellarten dem Einflusse bestimmter Inkretstoffe. Wann sie eingreifen, bzw. ob sie in bestimmten Fällen ununterbrochen wirksam sind, oder aber stets nur dann in Erscheinung treten, wenn bestimmte Anforderungen gestellt sind, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis. Nur beim Adrenalin wissen wir, wie schon S. 274 bemerkt, daß es nur in besonderen Fällen eingreift und die Wirkung des N. sympathicus unterstützt. Es spricht vieles dafür, daß die Inkretion genau so, wie die Sekretion, an bestimmte Bedingungen geknüpft ist. Bemerkenswert ist es schon, daß wir fast bei jedem Inkretionsorgan auf Inkretionsnerven gestoßen sind. Sie dürften regelnd in den Inkretionsvorgang eingreifen. Möglicherweise gibt es Inkrete, die bewirken, daß bestimmte Organ ihre Sendboten aussenden. Wir haben ferner beim Insulin und Adrenalin gesehen, daß beide Inkrete durch die Anwesenheit von über die Norm hinausgehender Mengen von Zucker bzw. Eiweißabbaustufen hervorgelockt werden. Einstweilen stehen wir auch hier

[1]) *O. Loewi: Pflügers* Arch. **193**. 201 (1921); **203**. 408 (1924); **204**. 361 (1924). — *O. Loewi* u. *E. Navratil:* Ebenda. **206**. 123, 135 (1924). — *J. ten Cate:* Arch. néerl. de physiol. **9**. 588 (1924). — *E. Atzler* und *E. Müller: Pflügers* Arch. **207**. 1 (1925). — [2]) So soll Reizung des N sympathicus zu einem Überwiegen von Ca-Ionen führen, während der N. parasympathicus das Kaliumion ins Übergewicht bringt. Mit der Verschiebung der Ionen läuft eine solche des Wassers parallel. Vgl. hierzu: *S. G. Zondek:* Biochem. Z. **132**. 362 (1922). — *E. Billigheimer:* Klin. Wochenschr. **6**. 256 (1922). — *Dresel* u. *Katz:* Klin. Wochenschr. **6**. Nr. 32 (1922). — *E. Wollheim:* Biochem. Z. **151**. 416 (1924).

vor einer Fülle von Fragen. Wir können sie noch nicht beantworten. Es bedeutet jedoch in der Forschung schon viel, wenn sich die Möglichkeit ergibt, ein bestimmtes Problem scharf zu fassen, und die Wege gebahnt sind, es in Angriff zu nehmen. Erweist sich dann auch die Vermutung, von der aus die Forschung unternommen wurde, als unrichtig, dann ist doch in jedem Falle eine neue Position gewonnen. Je ferner wir einer klaren Einsicht in bestimmte Vorgänge stehen, umsomehr triumphiert die Phantasie. Der Biologe ist leicht geneigt, eine geistvolle Erklärung über das mit ehernem Fleiße und gewissenhafter Forscherarbeit Errungene zu setzen. Es wird leicht verkannt, daß derjenige, der an Hand von Versuchen forscht, ganz von selbst in der Aufstellung von Theorien zurückhaltend wird und die sich ihm eröffnenden Möglichkeiten für sich behält, denn er darf sich seine Forschungswege nicht verbauen, auch muß er alles, was er behauptet, beweisen. Jede, auch die kleinste neue Beobachtung, jeder tatsächliche, gut begründete Befund führt die Forschung in sicheren Geleisen vorwärts und ist höher zu bewerten, als eine in die Luft hinaus gebaute Hypothese!

Lassen wir nun gar jene wunderbaren Vorgänge an uns vorüberrollen, die sich an die Sekretionsvorgänge der Keimdrüsen anschließen, beginnend mit allen Einzelprozessen der Herstellung der Geschlechtszellen mit der vorbereitenden Reduktion der Kernmasse bis zur Vollendung des neuen Wesens, dann erfüllt uns Ehrfurcht vor den in die Organismenwelt hineingelegten Gesetzen und Regeln der Entwicklung! In winzigen Zellen sind Erbfaktoren enthalten, die viele vergangene Generationen mit ihren vielfachen Durchflechtungen in Erinnerung rufen und uns zugleich in weite Fernen weisen. Wir staunen mit welcher Treffsicherheit morphologische Erscheinungen gedeutet worden sind. Wir möchten sie gerne mit den Methoden der Physiologie durchdringen! Wir möchten gerne wissen, was es im Grunde genommen bedeutet, wenn eine Erbeigenschaft dominant und eine andere rezessiv ist! Einstweilen stehen wir noch weit ab von einer klaren Einsicht in alle jene Vorgänge, die das einzelne Individuum in allen Einzelheiten zwangsläufig gestalten. Mit der Weitergabe von Zellmaterial an das neue Wesen ist eine Kontinuität über ungezählte Generationen zurück geschaffen und für die Zukunft sichergestellt, indem von ihm aus auch wieder Keimmaterial für weitere Individuen zur Verfügung gestellt wird. In ihm sind alle jene Eigenschaften festgelegt, die wir als arteigene bezeichnen. Jede Art hat ihren eigenen Bauplan. Er ist in vielen Zügen allen Individuen einer Klasse von Organismen gemeinsam, dazu gesellen sich dann spezifische Eigentümlichkeiten der besonderen Art und darüber hinaus des Individuums. Schließlich können dann noch besondere Umstände, wie die Art der Ernährung, die ganze Umgebung usw. Modifikationen des generellen Bauplanes und seiner Ausgestaltung bewirken. Sie können noch so mannigfaltig sein und einen „Phänotypus“ schaffen, der das betreffende Individuum tief von allen anderen der gleichen Art zu scheiden scheint. Sie werden nicht vererbt. Sie sind den somatischen Zellen des betreffenden Organismus eigen, beeinflussen jedoch die Geschlechtszellen nicht.

Wir wissen, daß die Entwicklung einer Eizelle ohne Hinzutreten einer männlichen Geschlechtszelle in Gang kommen kann, ja es kann unter günstigen Verhältnissen ein Organismus entstehen, der nur Eigenschaften der weiblichen Geschlechtszelle bzw. des mütterlichen Organismus

aufweist. Wir haben S. 370 gesehen, wie außerordentlich befruchtend diese Feststellungen auf unsere Kenntnisse der Entwicklungsanregung gewirkt haben. Von besonderem Interesse ist das mit der Entwicklung verknüpfte Ansteigen des Stoffwechsels.

Über den jeder Zellart eigenen Funktionen und ihren morphologischen Eigenheiten dürfen wir nie das allen Zellen der gesamten Organismenwelt Gemeinsame vergessen. Kein Individuum besteht für sich! Kettet die Erbmasse jedes einzelne an ungezählte Generationen, die vergangen sind, und stellt es ein in seinem Dasein zeitlich beschränktes Glied einer Kette von Lebewesen dar, die in Nachkommen an es sich anlehnen, so ergeben sich darüber hinaus durch die Nahrung und bestimmte Inhaltsstoffe, wie z. B. die Vitame, Beziehungen, die uns vielleicht Wechselbeziehungen enthüllen, die jedem Lebewesen in der Gesamtheit der Formen einen bestimmten Platz zuweisen. Diese ein Band um alle Zellen schlingenden Beziehungen fesseln unser Interesse ganz besonders. Sie lassen in uns manche Vorstellung reifen, wie sich die ungezählten Organismenarten zu einer gewaltigen Einheit verknüpfen ließen. Neben dem Stoffwechsel der Zelle interessiert uns derjenige des Organismus und darüber hinaus der Stoff- und Energieumsatz der Organismenwelt in ihrer Gesamtheit! Wir bemerken, wie die Pflanzenzelle Sonnenenergie mittels des Blattfarbstoffes in chemische Energie verwandelt unter Bildung organischer Verbindungen. Im Mittelpunkt der für das ganze Tierreich grundlegenden Synthesen der Pflanze stehen Kohlehydrate. Sie sind der Ausgangspunkt für die Bildung weiterer Stoffe. Der tierische Organismus empfängt beim Abbau der Kohlenstoffverbindungen Energie — umgewandelte Sonnenenergie! Er verwandelt die mit der Nahrung übernommenen Stoffe und fügt sie seinen Zellen ein. Schließlich übergibt er sie dem Kreislauf der Stoffe in Form von Kohlensäure und Wasser und von stickstoffhaltigen Produkten, die, bevor die Pflanze sie wieder in den Gang ihrer Stoffwechselvorgänge einbeziehen kann, von Mikroorganismen des Bodens verwandelt werden müssen. Nun weisen viele Beobachtungen darauf hin, daß im tierischen Organismus die Kohlehydrate, wie bei der Pflanze, im Mittelpunkt des Zellgeschehens stehen, jedoch an einer anderen Stelle. Während sie beim Pflanzenorganismus den Beginn gewaltiger Synthesen einleiten, stehen sie beim tierischen Organismus (und übrigens vielleicht auch bei der Pflanze, wenn man den Teil ihres Stoffwechsels betrachtet, der im Prinzip genau so verläuft, wie beim Tiere, nämlich den unter Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureentwicklung sich vollziehenden) am Ende des Stoffumsatzes. Die Kohlehydrate bedeuten die Wiege und das Grab der Verkettung von Kohlenstoffatomen bzw. der organischen, am Stoffwechsel beteiligten Verbindungen. Im Organismus der Pflanze gehen Beziehungen von Kohlehydraten zu den Bausteinen der Fette, der Aminosäuren usw. und im tierischen umgekehrt solche, von den zuletzt genannten Verbindungen zu den ersteren[1]). Vielleicht offenbart sich uns in der zentralen Stellung der Kohlehydrate beim Werden und Vergehen von Kohlenstoffverbindungen und der Bindung von Sonnenenergie und ihrer Entbindung ein alle Zellarten der Welt zu-

[1]) Daß auch das Tier aus Kohlehydraten Fett und die Pflanze aus letzterem Zucker bilden kann, spielt bei der Betrachtung der gesamten Stoffwechselvorgänge keine Rolle.

sammenfassendes Phänomen. Diese Gedanken sollen dazu anregen, neben dem immer mehr sich spezialisierenden Studium einzelner Zellen und ihrer Teilfunktionen den Blick auf das Große und Ganze der gesamten Natur zu richten.

Wir erkennen, daß die Forschung vor keinen, scheinbar unentschleierbaren Phänomenen des Naturgeschehens halt macht. Sie schreitet unaufhaltsam vorwärts. Bald sprießt da, bald dort ein neuer Wissenszweig empor. Er blüht und gedeiht. Soll er jedoch Früchte tragen, so muß er Anschluß an das Große und Ganze der gesamten Naturforschung haben. Es gibt kein chemisches neben einem physikalisch-chemischen Geschehen! Ein Vorgang beeinflußt und bedingt den anderen. Es ist kein morphologisches Geschehen denkbar ohne ein chemisches, physikalisches und chemisch-physikalisches. Betrachten wir alles das, was in den vorhergehenden Vorlesungen dargestellt ist, dann erkennen wir, daß überall da die Forschung auf festen Füßen steht, wo morphologische Erscheinungen und funktionelle eng verbunden werden konnten. Anatomie und Physiologie gehören eben so unmittelbar und innig zusammen, wie Physik und Chemie.

Sachverzeichnis.

(Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.)

A.

Abgegessensein 89.
Abomasus 24.
Acervulus 244.
Adjuvantien 151.
Adrenalin 259, 261.
— seine Bedeutung 273.
— — Wirkungen 264.
— Abhängigkeit der Wirkung von bestimmten Bedingungen 151.
— — seiner Wirkung von der Art der Nahrung 276.
— Beeinflussung seiner Wirkung durch Aminosäuren 150.
— und Blutgerinnung 272.
— Einfluß auf Glykogenabbau 128, 269.
— — — ermüdeten Muskel 272.
— — — Oxydationsvorgänge 272.
— und glatte Augenmuskeln 269.
— — Harnblase 268.
— — Kohlehydratstoffwechsel 269.
— — N. sympathicus 262, 273.
— Wirkung auf Mm. arrectores pilorum 268.
— — — Muskulatur und Drüsen des Verdauungsapparates 268.
— — — Organe des Genitalapparates 268.
— — — Pigmentbildung 256.
— — — die glatte Muskulatur 264.
— zentrale Wirkungen 265.
Adrenalinabgabe, Einfluß von Aminosäuren usw. auf 274.
Adrenalinabgabe während Arbeitsleistung, Nachweis der 269.
Adrenalsystem 248, 261.
Adynamie 251.
Ärger, Einfluß auf Magensaftabgabe 88.
Akromegalie 218, 233.
Aktionsstrom 61.
Albinos (Vererbung) 398.
Alimentäre Glukosurie 129.
Alkalireserve, ihre Veränderlichkeit 152.
Alkalosis 205.
Alkohol, Einfluß auf Fundusdrüsenzellen 96.
— — — Geschlechtszellen 382.
Alles- oder Nichtsgesetz in bezug auf die Keimdrüsen 309.
Allesfresser, Gebiß 12.
—, Darmlänge 13.
Altern 327.
— seine Beeinflussung 328.
Aminosäuren, Einfluß auf Gallensekretion 114.
— unterstützen die Adrenalinwirkung 150.
Ammoniak, Verwendung in der Leber 131, 132.
Amphibien, Kastration von 305.
Amphimixis 369.
Ampulla ductus deferentis 361.
— tubae uterinae 357.
Anastomose, arterio-venöse 365.
Anenzephalie und Nebennieren 279.
Angstschweiß 424.
Anlagen von Krankheiten, Vererbung 399.
Antagonisten 172, 246.
— (Muskeln) 433.
Antiperistaltik 48.
Antrum folliculi 335.
Apnoë nach Adrenalinzufuhr 265.
Appendix epididymidis 375.
Appetit, Einfluß auf Speichelabgabe 78.
— Einfluß auf Magensaftabgabe 89.
Appetitsaft 89.
Arbeitsleistung und Adrenalin 269.
Arginase in der Leber 131.
Arteigenheit 398.
Asthenie, muskuläre 251.
Atemnot und Adrenalinabgabe 269.
Athyreosis 165.
— beim Menschen, Folgen 180.
Atmung, Einfluß von Hypophysenstoffen auf 229.
Atretische Follikel 336.
Atropin, Einfluß auf Darmbewegung 46.
— — auf Darmsaftabgabe 100.
— — auf Drüsenzellen 63.
— — auf Fundusdrüsenzellen 96.
— — auf Pankreassaftabgabe 104.
— — auf Speicheldrüsenzellen 74.
— und N. parasympathicus 264.
*Auerbach*sche Plexus, Funktion 43.
Aufstoßen 37.
Ausspritzgang 360.
Autolyse und Schilddrüse 176.
Automatie 24.
Azetonitril, Abbau von — und Schilddrüse 170.
Azetylcholin, Einfluß auf Darmbewegung 44.

B.

*Bartholini*sche Drüsen 357.
Basen-Säure-Gleichgewicht im Plasma 152.
Bastarde, Fruchtbarkeit 384.
Bauchdeckenmuskulatur und Schwangerschaft 353.
Becherzellen 61.
Befruchtungsmembran, künstliche Erzeugung 371.
Befruchtungsvorgang 368.
Belegzellen 82.
*Bidder*sches Organ 324.
Bilirubin, Herkunft 119.
— Bildungsstätte 121.
Bindegewebe, subkutanes 415.
Blättermagen 25.
Blasengalle 111.
Blinddarm, Sekret des 101.
Blutdruck und Adrenalin 265.
— Einfluß von Hypophysenstoffen auf 228.
Bluterkrankheit (Vererbung) 401.
Blutgefäßmuskulatur und Adrenalin 264.
Blutgerinnung und Adrenalin 272.
Blutkapillaren, Einfluß von Hypophysenstoffen auf Tonus von 230.
Blutplasma, Kalziumgehalt im parathyreopriven Zustand 200.
Blutregeneration nach Schilddrüsenexstirpation 167.
— Einfluß von Insulin auf 287.
Blutzuckergehalt, Regelung durch Leber 127.
*Böttcher*sche Kristalle 362.
Brachydaktylie (Vererbung) 399.
Brechvorgang 37.
Brechzentrum 38.
Bronchialmuskulatur und Adrenalin 268.
*Brunner*sche Drüsen, Funktion 98.
Brunst 326.
— und Ovulation 336.
Brunstzeit 334.
Bürzeldrüse 423.
Bulbärparalyse 19.

C.

Caecum 47.
Canalis egestorius des Magens 26.
Cavum pharyngo-nasale, Abschluß beim Schlucken 21.
Centrum ano-spinale 49.
— genito-spinale 366.
Cerumen 423.
Cholesterin in der Galle 121.
Cholesterinester in den Nebennieren 248.
Cholesterinstoffwechsel und Nebennieren 255.
Cholin, Einfluß auf Darmbewegung 43, 154.
— als Menstruationsgift 347.
— und Nebenniere 255.
— und N. parasympathicus 264.
Chondriokonten 65.
Chondriom 65.
Chondriomiten 65.
Chondrodystrophie 239.
— und Versagen der Schilddrüse 194.
Chorda tympani 73.
Chromaffines Gewebe 248.
Chromatophoren 417.
Chromophile Zellen der Epithelkörperchen 197.
— — der Hypophyse 219.
Chromosomen, ihre Bildung 369.
— und Geschlechtsbestimmung 408.
— ihr Verhalten und ihre Bedeutung 403.
Chylus 117.
Chylusgefäß 115.
Clitellum 321.
Colliculus seminalis 360.
Colon, motorische Funktionen 47.
Coma diabeticum, Einfluß von Insulin auf 287.
Conus vasculosus Halleri 360.
Corpora arenacea 244.
— cavernosa penis 365.
Corpus albicans 336.
— cavernosum urethrae 365, 366.
— fibrosum 336.
— Highmori 333.
— des Magens 26.
— luteum 336.
— — graviditatis 336.
— — menstruationis 336.
— — spurium 336.
— — verum 336.
— — -Stoffe, Einfluß auf Schwangerschaft 350.
— — als Inkretionsorgan 348.
— — und Uterus 350.
— — Milchdrüsen 350.
*Cowper*sche Drüsen 362.
Cumulus oophorus 335.
Cutis anserina 422.

D.

Daktyloskopie 416.
Darm, Automatie 43.
— Einfluß von Hypophysenstoffen auf 230.
— Innervation 45.
Darmfistel 59.
Darmflora 117.
— und Tetanie 204.
Darmgase 117.
Darmoberfläche, Größe 117.
Darmsaft, Wirkung 99.
— Zusammensetzung 99.
Decidua menstrualis 348.
Defäkation 49.
Derma 415.
Dermographie 430.
Dermoreaktionen 427.
Diabetes insipidus 225.
— mellitus 280.
Dickdarm, motorische Funktionen 47.
Dickdarmsekret 101.
3, 5-Dijodtyramin 174.
— Wirkung auf Kaulquappen 178.
3, 5-Dijodtyrosin 174.
— Wirkung auf Kaulquappen 178.
— Wirkung bei Myxödem 183.
Dimethylguanidin im Harn im parathyreopriven Zustand 203.
Dimorphismus der Geschlechtszellen 332.
3, 4-Dioxyphenylalanin, Pigmentbildung aus 416.
3, 4-Dioxyphenylmethylaminaethanol 261.
Diurese und Schilddrüse 231.
— Wirkung von Hypophysenstoffen auf 231.
Dominante Eigenschaften 384.
Dotterbildung 335.
Drucksinn 419.
Druckverhältnisse im Verdauungskanal 18.
Drüsenarbeit 61.
Drüsenfunktion, Allgemeines 52.
Drüsentätigkeit und Stoffwechsel 61.
Ductuli efferentes testis 360.
Ductus ejaculatorius 360.
— epididymidis 360.
Duodenum, motorische Funktionen 41.

Dysfunktion von Inkretionsorganen 157.
Dystrophia adiposo-genitalis 239.

E.

*Eck*sche Fistel 119, 125.
Eiabgabe 357.
Eierstock, Bau 335.
— in- und sekretorische Funktionen 344.
— wirksame Stoffe aus 350.
Eigenschaften, erworbene, Vererbung von 381.
Eileiter 357.
Einspeichelung 17, 66.
Eistich 370.
Eiweißdrüsen 62.
Eizelle, Reifung 336.
Ejakulat, Gehalt an Samenfäden 359.
— Zusammensetzung 362.
Ekzeme 431.
Eleidin 415.
Enddarm, motorische Funktionen 48.
Endokretine 148.
Endokretstoffe 5.
Energieumsatz der befruchteten Eizelle 370.
Energiewechsel und Schilddrüse 167.
Enterokinase 100.
Entwicklung, parthenogenetische, Methoden zu ihrer Anregung 370.
Entwicklungsreiz 372.
Epidermis 415.
Epiphyse 243.
— Exstirpation, Folgen der 245.
— und Geschlechtsdrüsen 244.
— — intrakranieller Druck 245.
Epithelfasersystem der Haut 418.
Epithelkörperchen 196.
— Bau 196.
— Funktionen 197.
— Exstirpation, Folgen 197.
— und Schilddrüse 161, 168.
Epoophoron 337, 376.
Erbfaktoren 379.
Erblichkeitsforschung 380.
Erbrechen 37.
Erektion, Mechanismus der 364.
Erepsin 99.
Ergotamin und Adrenalinwirkung 294.
Ergotamin und Insulinwirkung 294.
Ergotoxin und N. sympathicus 264.
Ernährung, Einfluß auf parathyreopriven Zustand 199.
Erregung und Adrenalinabgabe 269.
Eserin und N. parasympathicus 264.
Eunuchen 297.
Eupagurus Bernhardus, Kastration 305.
Exstirpationsversuch zur Feststellung von Inkretionsfunktionen 142.

F.

Faeces 48.
Faktorenaustausch 405.
Feminierung 316.
Fermentwirkung, ihr Wesen 8.
Fett, Einfluß auf Gallenabgabe 113.
— — — die Abgabe des Magensaftes 92.
— — — Magenentleerung 35.
— — — Pylorussphinkter 40, 41.
— — — Pankreassaftabgabe 109.
Fettgewebe, Funktionen 418.
Fettsäuren Einfluß auf Bewegungen des Kolons 48.
— — — Pylorusreflex 41.
Fettstoffwechsel und Hypophyse 224.
Fettsucht der Hypophyse 239.
Fibrinogen, Bildungsstätte 134.
Filialgeneration 384.
Fimbriae tubae uterinae 357.
Fische, Folgen der Kastration bei 305.
Fledermaus, Brunst und Ovulation 336.
— Verhalten der Spermatozoen bei 363.
Fleischextrakt, Einfluß auf Magensaftabgabe 92.
Fleischfresser, Gebiß 12.
— Darmlänge 13.
Folliculi linguales 210.
Folliculus oophorus vesiculosus Graafii 335.
Follikel 116.
— atretische 336.
Follikelzellen 335.
Fornix des Magens 26.
Fundusdrüsen 82.
Fundussaft 87.
Funiculus spermaticus 360.
Fußzellen (Hoden) 333.

G.

Gänsehaut 422.
Galle, Bildung 119.
— Einfluß auf Gallensekretion 114.
— Funktion 110.
— Zusammensetzung 111.
Gallenfarbstoff, Herkunft 119.
— Bildungsstätte 121.
Gallengangsfistel 58.
Gallensäuren, Bildung 119.
— Bildungsstätte 121.
— Wirkung auf das Herz 122.
Gallensekretion und Adrenalin 268.
Galvanische Reaktion 428.
Gameten 379.
Ganglion intercaroticum 250.
— mesentericum inferius 49.
*Gartner*sche Kanal 376.
Gasaustausch durch die Haut 430.
Gastrin 93.
Gaswechsel der befruchteten Eizelle 369.
— und Insulin 290.
— und Schilddrüse 167, 173.
Gaumenmandel 210.
Gebiß, Anpassung an die Art der Nahrung 10 ff.
Gehirnzentren, Funktion 433.
Gelbsucht 122.
Gene 379, 405.
Generationszellen 332.
Genitalapparat, Wirkung von Adrenalin auf 268.
Genitalien, Verhalten nach Schilddrüsenexstirpation 166.
Genotypus 377.
Geschlecht, Beeinflussung 377.
—, Vererbung 389, 408.
Geschlechtsapparat, männlicher, Sekretionstätigkeit 359.
Geschlechtsbestimmung 376, 408.
Geschlechtscharaktere 296.
Geschlechtsdrüsen und Altserscheinungen 328.
— und Entwicklung 297.
— — Skelettentwicklung 298.

Geschlechtsdrüsen, inkretorische Funktionen 296.
— und Geweihbildung 302.
— Einfluß auf Geschlechtsmerkmale 296, 313.
— und Hypophyse 220, 298.
— — Nebennieren 258, 277.
— — Schilddrüse 191.
— — Thymus 211.
— Transplantationsversuche mit 310.
— und Zirbeldrüse 244.
Geschlechtsmerkmale und Keimdrüsen 296.
— ihre Ausbildung 313.
Geschlechtsorgane und Schilddrüse 227.
Geschlechtsreife 326.
— vorzeitige 244, 258.
Geschlechtsumstimmung 378.
Geschlechtszellen 332.
Geschmacksinn 66.
Gewebe, lymphoides, in der Darmwand 116.
Geweihbildung und Geschlechtsdrüsen 302.
Gewölle 37.
Gigantismus 235.
Glandula pinealis 243.
— pituitaria 219.
— thyreoidea 160.
Glandulae aberrantes 142.
— bulbourethrales 362.
— parathyreoideae 196.
— — Bau 196.
— — Funktionen 197.
— parotis 62.
— sebaceae 366, 422.
— sublinguales 61.
— submaxillares 61.
— sudiparae 423.
— suprarenales 247.
— — Bau 247.
— — Funktionen 251.
— urethrales 362.
— vestibulares majores 357.
Glomus coccygeum 251.
Glotzaugenkrankheit 185.
Glukokinin 291.
Glukosurie 128.
Glukuronsäurepaarlinge 132.
Glykogen und Adrenalin 269.
— seine Bedeutung 295.
— und Insulin 291.
— in der Leber (Bildung) 127.
Glykogengehalt der Leber und Nebennieren 257.
Granula 62.
Greisenalter 328.
Guanidine, methylierte, bei Verbrühungen usw. 432.
Guanidinessigsäure, Methylierung 179.

H.

Haare, Funktionen 421.
— Lebensdauer 422.
Habsburger Familientypus (Vererbung) 399.
Hämolyse 119.
Hämophylie (Vererbung) 401.
Halbseitenzwitter 325.
Harnblase und Adrenalin 268.
— Wirkung von Hypophysenstoff auf 230.
Harnstoffbildung 131.
*Hassal*sche Körperchen 209.
Hauptzellen der Epithelkörperchen 197.
— der Hypophyse 219.
— der Magendrüsen 82.
— der Schilddrüse 160.
Haustren 48.
Haut, ihre Funktionen 413.
— als Spiegel von Vorgängen im Inneren des Organismus 414.
— als Schutzorgan 414.
— — Sinnesorgan 419.
— ihre Rolle bei der Wärmeregulation 424, 426.
— als Ausdrucksorgan 431.
— Gasaustausch durch 430.
— elektrische Leitfähigkeit 428.
— als Modell zum Studium von Entzündungsvorgängen usw. 429.
— und Schilddrüse 164.
Hautgefäße, Verhalten 427.
Hautkapillaren, ihr Verhalten 427.
Hautpigment 416.
Hemeralopie (Vererbung) 401.
Herbivore, Gebiß 10.
— Bau des Kiefergelenkes 11.
— Darmlänge 13.
— Verhalten nach Schilddrüsenexstirpation 163.
Hermaphroditismus verus 322.
Herz, Einfluß von Adrenalin auf 266.
Herztätigkeit unter Einfluß von Inkretstoffen 440.
Heterogametische Geschlechtszellen 379.
Heteroplastik 143.
Heterozygot 393.
Hinterlappen der Hypophyse 220.
Hirnanhang 219.
Hirnsand 244.
Histamin, Einfluß auf Magensaftabgabe 93.
Histaminwirkung im Vergleich zu der der Hypophysenstoffe 229.
Hoden, Bau 333.
Hodenauszüge, Wirkungen 342.
Hodenkanälchen 333.
Hodenzwischenzellen 334.
Homogametische Geschlechtszellen 379.
Homoplastik 143.
Homozygot 385, 393.
Hormone, Allgemeines über ihre Bedeutung und Wirkung 146, 152.
*Horner*scher Muskel und Adrenalin 269.
Hornsubstanz 415.
Hülsenarterien der Milz 137.
Hunger, Verhalten der Nebennieren 257.
— — der Thymus 209.
Hungergefühl, Entstehungsort 33.
Hungerkontraktionen des Magens 33.
Hyperfunktion von Inkretionsorganen 157.
— der Schilddrüse 184.
Hyperglukoplasmie 128.
Hyperkeratose 431.
Hyperthymisation 215.
Hypofunktion von Inkretionsorganen 157.
Hypophyse 218.
— Bau 219.
— Funktionen 221.
— und Diurese 231.
— Exstirpation, Folgen 221.
— und Geschlechtsdrüsen 220, 298.
— — Geschlechtsorgane 227.
— — glatte Muskulatur 231.
— Jodgehalt 218.
— und Nebennieren 277.
— — Niere 225.
— — Prostata 227.
— — Schilddrüse 166, 168, 226.
— — Spermatogenese 223.
— — Stoffwechsel 224.
— — Schwangerschaft 219.
— — Wasserhaushalt 231.
Hypophysenstoffe, ihre Wirkungen 228.
Hypophysin 229.

Hypophysis cerebri 219,
Hypothalamus 220.

I.

Ichthyosis 431.
Idiosynkrasie 430.
Idiozon 333.
Ikterus 122.
Ileocäcalklappe 47.
Ileum, motorische Leistungen 43.
Imidazolyläthylamin, Einfluß auf Magensaftabgabe 93.
— im Harn im parathyreopriven Zustand 203.
Immunitätsreaktionen an der Haut 414.
Infantilismus 301, 308.
Infundibulum 219.
— tubae uterinae 357.
Inkretine 148.
Inkretion, das Problem der 140.
Inkretorische Nervenbahnen 152.
Inkretstoffe, ihre allgemeine Bedeutung und Wirkung 146, 152.
Insulin 286.
— Eigenschaften 286.
— Wirkung 287.
— Abhängigkeit der Wirkung von bestimmten Bedingungen 151.
— — seiner Wirkung von der Art der Nahrung 292, 293.
— und Glykogengehalt der Leber 292.
— und Zellstoffwechsel 290.
Intelligenz, Verhalten bei Schilddrüsenexstirpation 165.
Interrenalsystem 247.
Interstielle Hodenzellen 334.
— Zellen des Eierstockes 337.
Involution der Thymus 209.

J.

*Jakobson*sche Anastomose 119.
Jejunum, motorische Leistungen 43.
Jod in der Schilddrüse 173.
— Vorkommen 174.
— in Epithelkörperchen 197.
— in Hypophyse 218.
— Wirkung bei Kropf 190.
Jodthyreoglobulin 174.

K.

Kachexia parathyreopriva 199.
— thyreopriva 168.
Kachexie und Schilddrüsenexstirpation 167.
Kältesinn 420.
Kalkstoffwechsel und Epithelkörperchen 202.
Kalziumgehalt des Blutplasmas im parathyreopriven Zustand 200.
Kanüle 56.
Kardia, Funktion 23.
Karnivore, Gebiß 12.
— Darmlänge 13.
— Verhalten bei Schilddrüsenexstirpation 165.
Karotin 248.
Karotisdrüse 250.
Kastration 297.
— Folge 296.
— Folgen bei wachsenden Individuen 297.
— — — erwachsenen Individuen 299.
— durch Parasiten 305.
—, Tierversuche 300.
Kastratoider Zustand 308.
Kauakt 14.
— Einfluß auf Speichelabgabe 71.
Kaulquappen, Einfluß von Epiphyse auf Entwicklung 245.
— Verhalten bei Schilddrüsenfütterung 167.
— Einfluß von Thymus auf 215.
Kauvorgang 11, 14 ff.
Kauzentrum 16.
Keimballen (Ovarien) 335.
Keimbläschen 335.
Keimdrüsen und Alterserscheinungen 328.
— Einfluß auf Geschlechtsmerkmale 296, 313.
— Transplantationsversuche mit 310.
— und Schilddrüse 166.
— inkretorische Funktionen 296.
Keimfleck 335.
Keiminfektion 383.
Keimschicht der Haut 415.
Keratin 415.
Keratohyalinkörner 415.
Kindertetanie 207.
Klimakterium 296.
— Verhalten der Schilddrüse bei 191.
Klitoris 366.
Knetbewegung des Darmes 42.
Knochenbildung und Schilddrüse 164.
Knochenmark, Beziehung zur Milz 139.
Körpertemperatur, Regulation 7.
Koffein, Einfluß auf Darmbewegung 47.
Kohlehydrate und Gallenbildung 113.
Kohlehydratstoffwechsel und Adrenalin 269.
— — Nebenniere 257.
— — Pankreasdrüse 280.
— — Schilddrüse 169.
Kohlenoxyd im Blut, Verhalten der Milz 135.
Kolloid der Epithelkörperchen 197.
— — Schilddrüse 160.
Kolloidzellen der Schilddrüse 160.
Kolostrum 356.
Kolostrumkörperchen 356.
Konarion 243.
Konstitution 409.
Koppelung von Chromosomen 405.
Korium 415.
Koronargefäße, Wirkung von Adrenalin auf 265.
Kot 48.
Kotbildung, Bedeutung von Schleimklümpchen des Darmsaftes für 100.
Krabben, Kastration 305.
Kraniozervikaler Abschnitt des Nervensytems 263.
Krankheitsanlagen, Vererbung 399.
*Krause*sche Endkolben 421.
Kretin 192.
Kretine 148.
Kretinismus 188, 191.
— Symptome 193.
Kreuzungsversuche 380.
Kropf 24, 179.
— endemischer 188.
— Jodeinfluß 190.
Kryptorchismus 339.
*Kupffer*sche Sternzellen 119.
Kurzgliedrigkeit 239.
Kutis 415.

L.

Labferment 81.
Labmagen 24.
*Langerhans*sche Inseln 284.
Lanolin 423.

Larynx, Abschluß beim Schlucken 20.
Latenzstadium (Magensaftabgabe) 90.
Leber, Bau 122.
— Bereitung der Galle 119.
— Funktionen 119.
— — bei Kohlehydratzufuhr 127.
— Anteil am Fettstoffwechsel 130.
— — — Cholesterin- und Phosphatidstoffwechsel 130.
— — am Aminosäure- und Eiweißstoffwechsel 130.
— Beziehung zur Bildung der Proteine des Blutplasmas 134.
— — zur Fibrinogenbildung 134.
— — zur Milz 138, 139.
— — zum Zentralnervensystem und zur Psyche 133.
— Einfluß auf die Herztätigkeit 133.
— Kuppelungen in ihr 132.
— und Nebennieren 278.
— und Pankreas 291.
— und Regulation der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes 134.
— Rolle beim Purinstoffwechsel 132.
— — — Wasser- und Mineralstoffwechsel 132.
Leberexstirpation, Folgen 288.
Leberzelle 111.
Lederhaut 415.
Leukozyten, eosinophile, in der Thymus 209.
*Leydig*sche Zellen 334.
*Lieberkühn*sche Drüsen 99.
— Krypten 99.
Lipämie, Einfluß von Insulin auf 287.
Lipoide als Inkretstoffe der Corpora lutea 351.
Liquor folliculi 335.
*Littre*sche Drüsen 362.
Lobulus epididymidis 360.
Lungengefäße und Adrenalin 265.
Lutein 336.
Luteinzellen 336.
Luteolipoid 351.
Lymphoepithelialer Schlundring 209.
Lymphoides Gewebe in der Darmwand 116.
Lymphozyten, ihre Funktionen 156.
Lymphraum, zentraler, der Zotten 117.

M.

Magen, Anatomie 26, 30.
— Innervation 26.
— Bedeutung der extragastralen Innervation 31.
— motorische Leistungen 25.
— ist er entbehrlich? 33.
— als Schutzorgan 34.
— Verweildauer des Chymus im 34.
— Verhalten im Schlaf 32.
— — im Hungerzustand 32.
— kleiner 56.
Magendrüsen 55, 82.
Magenentleerung 34.
Magenfistel, einfache 55.
Magensaft, Zusammensetzung 84.
— seine Funktionen 85.
— Bedingungen seiner Abgabe 86.
— chemische Einflüsse auf seine Abgabe 92.
Magensaftabgabe und Adrenalin 268.
— Einfluß bestimmter Nahrungsarten auf 94.
Magenteile, überlebende 29.
Magentetanie 205.
Makrogenitosomia praecox 244.
*Malpighi*sche Körperchen 135.
Marksubstanz der Nebennieren 248.
Maskulierung 317.
Mastdarm 48.
Maultier 384.
Mediastinum testis 333.
*Meibom*sche Drüsen 423.
*Meissner*scher Plexus, Funktion 44.
— Tastkörperchen 420.
Melanoblasten 417.
Melanophoren, Einfluß der Hypophyse auf 221.
Membrum virile, Bau 364.
*Mendel*s Spaltungsregeln 380.
Menstruation 296.
— und Ovulation 336, 347.
— Verhalten der Schilddrüse bei 191.
Menstruationsgift 347.
*Merkel*sche Tastkörperchen 422.
Metamorphose von Kaulquappen, Wirkung von Schilddrüsensubstanzen auf 176.
— — —, — von Thymus auf 215.
Methylguanidin, Auftreten im Harn nach Exstirpation der Epithelkörperchen 203.
Methylierung, Einfluß von Schilddrüse auf 170.
Methyltellur 170.
Methylzyanid, Abbau von — und Schilddrüse 170.
Mikromelie 239.
Mikroorganismen, ihre Bedeutung bei der Verdauung 3.
Milch, Einfluß auf Speichelabsonderung 70.
Milchdrüse, Bau 355.
— und Hypophyse 231.
— ihre Funktion 352.
— und Ovarien 313.
Milchgänge 355.
Milchsäure im Magensaft 85.
Milz, Beteiligung an Purinstoffwechsel 138.
— — — Eisenstoffwechsel 138.
— Bedeutung für die Regulation des Kreislaufes 138.
— Beziehung zur Abwehr 138.
— — zum Knochenmark 139.
— — zur Leber 138, 139.
— Bildungstätte roter Blutkörperchen 137.
— — für Lymphozyten 137.
— Funktionen 134.
— Gallenfarbstoffbildung 137.
— Filterwirkung 138.
— Kreislaufverhältnisse 135.
— und Thymus 216.
— Verarbeitung roter Blutkörperchen in ihr 137.
Milzblut, Verhalten bei Kohlenoxydzufuhr 135.
Milzpulpa 135.
Milzsinus 137.
Mineralstoffwechsel und Schilddrüse 167.
Mischbewegung des Darmes 42.
Mitochondrien 65.
Mittellappen der Hypophyse 220.
Modifikationen 402.
*Montgomery*sche Drüsen 356.

Morbus Addisonii 251.
— Basedowii 185.
*Morgagni*sche Hydatide 375.
Morphin, Abbau des — und Schilddrüse 170.
Morphium, Einfluß auf Darmbewegung 46.
*Müller*scher Muskel und Adrenalin 269.
Musculi arrectores pilorum, Wirkung von Adrenalin auf 268.
Musculus dilatator pupillae, Wirkung von Adrenalin auf 269.
— orbitalis und Adrenalin 269.
— palpebrae tertius und Adrenalin 269.
— protrusor bulbi und Adrenalin 269.
— tarsalis superior und Adrenalin 269.
Muskarin, Einfluß auf Darmbewegung 47.
— — — Fundusdrüsenzellen 96.
— und N. parasympathicus 264.
Muskel, ermüdeter, Einfluß von Adrenalin auf 272.
Muskelermüdbarkeit und Thymus 215.
Muskelmagen 24.
Muskulatur, glatte, Einfluß von Hypophysenstoffen auf 230.
Mutationen 381.
Muzin 66.
Myxödem 167, 181.

N.

Nachblassen der Haut 427.
Nachröten der Haut 427.
Nachtblindheit (Vererbung) 401.
Nägel 422.
Nager, besonderes Verhalten der Spermaanteile 364.
Nahrungsstoffe zusammengesetzter Natur, ihr Abbau im Darmkanal 1 ff.
Narbenbildung 431.
Nebenhoden 360.
Nebennieren 247.
— Bau 247.
— Funktionen 251.
— und Anenzephalie 279.
Nebennieren und *Basedow*sche Krankheit 186.
— Folgen der Exstirpation 252.
— und Leber 278.
— — Pankreas 275.
— — Schilddrüse 277.
— — Hypophyse 277.
— — Geschlechtsdrüsen 258, 277.
— — Glykogengehalt der Leber 257.
— Inkretionsnerv der 260.
— und Kohlehydratstoffwechsel 251 f.
— — Schwangerschaft 258.
— — Schilddrüse 166, 168, 257.
— — Stoffwechsel 256.
— Transplantationsversuche 259.
— Verhalten im Hungerzustand 257.
— und Wärmehaushalt 256.
Nebennierengefäße und Adrenalin 249, 265.
Nebenschilddrüsen 196.
— Bau 196.
— Funktionen 197.
Nebenzellen 82.
Nervenregeneration nach Schilddrüsenexstirpation 167.
Nervensystem, vegetatives (autonomes) 262.
Nervus erigens 49.
— glossopharyngeus 72.
— hypogastricus 49.
— lingualis 72.
— parasympathicus 262.
— — (sekretorische Bahn für Magendrüsen) 87.
— — Einfluß auf Magen 26.
— — auf Darm 45.
— — (vagus), Sekretionsnerv der Pankreasdrüse 105.
— — Verhalten bei der *Basedow*schen Krankheit 185.
— pelvicus 49.
— petrosus superficialis minor 73.
— splanchnicus und Adrenalin 265.
— — Einfluß auf Magen 26.
— — — — Darm 45.
— — — — Gallengänge usw. 113.
— sympathicus und Adrenalin 262, 273.
Nervus sympathicus, Beziehung zur Marksubstanz der Nebennieren 248.
— — Einfluß auf Magen 26.
— — — — Darm 45.
— — (sekretorische Bahn für Magendrüsen) 87.
— — (Sekretionsnerv der Pankreasdrüse) 105.
— — Verhalten bei *Basedow*scher Krankheit) 185.
— tympanicus 73.
— vagus, Inkretionsnerv der Pankreasdrüse 293.
— — Sekretionsnerv für Leber 114.
— — Einfluß auf Magen 26.
— — — — Darm 45.
— — (sekretorische Bahn für Magendrüsen) 87.
— — Sekretionsnerv der Pankreasdrüse 105.
Netzapparat *(Golgi)* 333.
Netzmagen 24, 25.
Niere und Hypophyse 225.
— — Schweißdrüsen 424.
Nierengefäße und Adrenalin 265.
— — Hypophysenstoffe 230.
Nikotin, Einfluß auf Darmbewegung 47.
— — — periphere Ganglienzellen 262.
— — — Fundusdrüsenzellen 96.

O.

Oesophagus, Verlauf 20, 21.
— motorische Funktion 22.
Oesophagusmund 22.
Ohrschmalz 423.
Omnivore, Gebiß 12.
— Darmlänge 13.
Oogonien 335.
Oozyte 335.
Oozytin 371.
Opium, Einfluß auf Darmbewegung 46.
Osteomalazie und Ovarien 309.
Ovarien, Bau und Funktion 335.
— und Milchdrüse 313.
— in- und sekretorische Funktionen 344.
— wirksame Stoffe aus 350.
Ovulation 336.

Ovulation, Beziehung zur Menstruation 336, 347.
— und Brunst 336.
Oxydationsvorgänge, Einfluß von Adrenalin auf 272.
Oxyphile Zellen der Epithelkörperchen 197.

P.

Pankreas, Einfluß auf Resorption 295.
— und Leber 291.
— — Nebennieren 278.
Pankreasdrüse, inkretorische Funktionen 280.
— Wirkung von Adrenalin auf 268.
Pankreasdrüsenzellen, Sekretbildung 103.
— — Bedingungen zur Sekretabgabe 104.
Pankreasexstirpation, Folgen 280.
Pankreasfistel 58.
Pankreassaft, seine Wirkungen 99, 102.
— Zusammensetzung 103.
Pankreassaftabgabe, Einflüsse auf 104, 109.
Pansen 24.
Papillen 416.
Parabiose als Methode zum Studium der Inkretion 144.
— Versuch zum Studium der Funktionen der Keimdrüsen 312, 322.
Parabioseversuch zur Aufklärung der Funktion der Pankreasdrüse 281.
Paradidymis 375.
Paraganglien 248.
Paraganglion intercaroticum 250.
Parathyreopriver Zustand, Erscheinungen 200.
Paroophoron 337, 376.
Parotis 62.
Pars intermedia der Hypophyse 220.
— nervosa der Hypophyse 220.
Parthenogenese, Methoden zu ihrer Anregung 370.
Pendelbewegung des Darmes 42.
Penicilli der Milz 136.
Penis, Bau 364.
Penis, Funktion 363.
Pepsin 81.
Peptone, Einfluß auf Gallenabgabe 113.
Peristaltik des Darmes 41.
Perspiratio insensibilis 424.
Perückengeweih 304.
*Peyer*sche Plaques 116.
Pflanzenfresser, Gebiß 10.
— Bau des Kiefergelenkes 11.
— Darmlänge 13.
— Verhalten nach Schilddrüsenexstirpation 162.
Phänotypus 377.
Physostigmin und N. parasympathicus 264.
Pigment der Haut 416.
Pili, Funktion 421.
— Lebensdauer 422.
Pilokarpin, Einfluß auf Drüsenzellen 63.
— — — Darmsaftabgabe 100.
— — — Fundusdrüsenzellen 96.
— — — Pankreassaftabgabe 104.
— — — Speicheldrüsenzellen 74.
— und N. parasympathicus 264.
Pituitrin 229.
Plazenta 348.
— Größe der Oberfläche 353.
— Funktion 353.
Plexus myentericus, Funktion 43.
— submucosus, Funktion 44.
Plicae circulares Kerkringi 115.
Pluriglanduläre Störungen 241.
Polarisierbarkeit der Haut 428.
Polyurie 225.
Pori lactiferi 355.
Primärfollikel 335.
Prosekretin 107.
Prostata, Funktion 362.
— Frage nach inkretorischen Funktionen 367.
— und Hypophyse 227.
Prostatasekret, Einfluß auf Spermatozoen 362, 364.
Protoplasmafasersystem der Haut 418.
Psalterium 25.
Pseudohermaphroditismus 322.
Psychische Einflüsse auf Magensaftabgabe 88.
Psychische Einflüsse auf Pankreassaftabgabe 104.
— — — — Speichelabgabe 171.
Psychogalvanische Reaktion 428.
Pubertät, Verhalten der Schilddrüse bei 191.
Pubertas praecox und Keimdrüsen 310.
Pylorus, Funktion 39.
— sein Verhalten bei fettreicher Nahrung 40.
Pylorusdrüsen 82.
— Funktion 98.
Pylorusdrüsensaft, Bedeutung 98.
Pylorusreflex 40.
— seine Beeinflussung 41.
Pylorussaft 87.

Q.

Quaddelbildung 427.

R.

Rachenmandel 210.
Rachitis und Versagen der Schilddrüse 194.
Ramus auricularis temporalis 73.
Ramus pharyngeus superior vagi 72.
Recessus infundibuli 220.
Reflexe 15.
— bedingte und unbedingte 79, 88.
Regio subthalamica 221.
Regulationsmechanismen 6.
Rektum, motorische Funktionen 48.
Reserveeiweiß der Leber 126.
Resorption im Darmkanal 115.
Rete testis 333.
Retikulum 24.
Rezessive Eigenschaften 384.
Rheotaktische Bewegung 364.
Rhodanwasserstoffsäure im Magensaft 85.
Riesenwuchs 235.
Rindenschicht der Nebenniere 247.
Röntgenstrahlen als Hilfsmittel zur Erforschung der motorischen Leistungen des Verdauungskanales 17.

*Ruffini*sche Endkolben 420.
Rute, Funktion 363.
— Bau 364,

S.

S romanum 48.
Säure-Basen-Gleichgewicht, seine Beeinflußbarkeit 152.
Sakraler Anteil des Nervensystems 263.
Salzsäure, Einfluß auf Gallensekretion 114.
— — — die Pankreassaftabgabe 104.
— — — Pylorusreflex 41.
— Herkunft 81, 82, 86.
Samenblasen, Funktion 361.
Samenfäden 333.
— Größe. Verhalten 359.
— ihr Wandern im weiblichen Genitaltraktus 363.
Samen-Harn-Kanal 365.
Samenstrang 360.
Samenzellen 333.
Saugbewegung 16.
Scheinfütterung 58.
Schichtung der Speise im Magen 25.
Schilddrüse, ihr Bau 160.
— Folgen der Exstirpation 162.
— ihre Funktionen 161.
— Abbau von Azetonitril 170.
— — — Morphin 170.
— verschiedenes Aussehen, je nach dem Standort ihrer Träger 179.
— Beziehungen zu anderen Organen 166.
— und Diurese 231.
— — Hypophyse 227.
— sekretorische Nervenbahnen 187.
— und Intelligenz 165.
— — Methylierung 170.
— — Nebennieren 277.
— — Nebennierendrüse 257.
— — Stoffwechsel 166
— Transplantation von 170.
— und Vitamine 176.
— — Wachstum 162.
Schilddrüsenexstirpation beim Menschen, Folgen 180.
Schilddrüsenverfütterung, Folgen 171.
Schleimdrüsen 61.
Schluckakt 17.
Schluckvorgang, bukkopharyngeale und ösophageale Phase 22.
Schluckzentrum 18.
Schlundring, lymphoepithelialer 209.
Schlundrinne 25.
Schmerz, Einfluß auf die Magensaftabgabe 88.
Schmerzsinn 419.
Schmetterlinge, Folgen der Kastration 305.
Schwangerschaft 348.
— Ursache ihrer Beendigung 355.
— und Epiphyse 244.
— — Hypophyse 219.
— — Nebennieren 258.
— Verhalten der Schilddrüse bei 191.
— — — Thymus 209.
Schwefelsäure, Verwendung in der Leber 132.
Schweiß, Bedeutung 424, 426.
— Zusammensetzung 424.
Schweißdrüsen, ihre Funktionen 424.
— und Nieren 424.
— Sekretionsnerven 425.
Schwellenwert 150.
Schwellkörper, ihre Funktionen 365.
Schwellkörpersystem 365.
Seifen, Einfluß auf Pylorusreflex 41.
— — — die Bewegungen des Kolons 48.
— — — — Pankreassaftabgabe 104.
— — — Gallenabgabe 113.
Sekretbildungsarbeit 61.
Sekrete, mikroskopische Verfolgung ihrer Bildung 60.
Sekretgranula 62.
Sekretin (Magen) 93.
— (Pankreasdrüse) 105, 107.
Sekretionsarbeit 61.
Sekretionsstrom 61.
Sekretkapillaren 64.
Sekretorische Bahnen d. Speicheldrüsen 72.
Sella turcica 219.
Sendboten, Allgemeines über ihre Bedeutung und Wirkung 146, 152.
Sensomotilität 420, 434.
*Sertoli*sche Zellen 333.
Sinnesorgane der Haut 419.
Sinus des Magens 26.
— der Milz 137.
Skelettentwicklung und Geschlechtsdrüsen 298.
Skopzen 297.
Smegma 423.
— praeputii 366.
Sodalösung, Einfluß auf die Pankreassaftabgabe 109.
Solitärfollikel 116.
Somatische Zellen 332.
Sommerfrosch 7.
Spaltungsregeln *(Mendel)* 380.
Speichel, seine Bedeutung 66.
— Zusammensetzung 66.
— Bedingungen seiner Abgabe 67.
— Abhängigkeit seiner Menge und Zusammensetzung von bestimmten Reizen 67.
Speicheldrüsen, Funktion 54, 66.
— — Methodik ihrer Prüfung 54.
— Beeinflussung ihrer Tätigkeit 67.
— und Adrenalin 268.
— Inkretion 210.
— Innervation 72.
Speichelsekretion, Reflexvorgang 71.
— Reflexzentrum 72.
— ihr Wesen 75.
Sperma 360, 362.
Spermakristalle 362.
Spermatogenese und Hypophyse 223.
Spermatogonien 333.
Spermatozoen 333.
— ihr Wandern im weiblichen Genitaltraktus 363.
Spermiden 333.
Spermin 343
Spermiogenese 333.
Spermiogonien 333.
Spermiozyten 1. und 2. Ordnung 333.
Sphincter ani tertius 48.
— — externus 49.
— ileocolicus 47.
Stammzellen 333.
Status thymico-lymphaticus 216.
Steißknötchen 251.
Stenorhynchus phalangium, Kastration 305.
Stereozilien 361.
Sterilität nach parenteraler Zufuhr von Corpus luteum-Stoffe 350.
— — — — — Sperma 350.

Stickstoffwechsel und Schilddrüse 167, 173.
Stoffwechsel, Abhängigkeit von Schilddrüse 166, 173.
— Einfluß von Hypophysenstoffen auf 231.
— bei Kastration 302.
— und Nebenieren 256.
Stratum corneum 415.
— cylindricum 415.
— germinativum 415.
— granulosum 415.
— lucidum 415.
— Malpighii 415.
— spinosum 415.
Struma 188.
— Jodeinfluß auf 190.
Stuhldrang 48.
Stuhlentleerung 49.
Synergisten 246.
Synthetische Leistungen des tierischen Organismus abhängig von der Art der Nahrung 439.

T.

Tätigkeitsstrom 61.
Talg, Zusammensetzung und Bedeutung 423.
Talgdrüsen 422.
Tasthaare 422.
Tastsinn 419.
Tela subcutana 416.
Telegonie 383.
Tellurige Säure, Methylierung 170.
Temperatursinn 420.
Tetania gastrica 205.
Tetanie 197.
— bei Kindern 207.
Tethelin 228.
Theca folliculi 335.
Thorazikо-lumbaler Anteil des Nervensystems 263.
Thymus 2 7.
— Anatomie 208.
— und Geschlechtsdrüsen 211.
— — Milz 216.
— — Muskelermüdbarkeit 215.
— — Schilddrüse 166.
— — Wachstum 211.
Thymusexstirpation, Folgen 211.
Thymuszellen, kleine 208.
Thyreoglobulin 174.
Thyreo-prive Erscheinungen 163.
Thyroxin 174.
— Wirkung auf Kaulquappen 178.
— — bei Athyreosis 183.
Todesschweiß 424.
Tonsilla lingualis 210.
— palatina 210.
— pharyngea 210.
Tonus 23.
Tragamme 358.
Transplantation als Methode zur Erkennung von Inkretionsorganen 143.
Trichtereinsatz in Venen 365.
Trihydro(4, 5, 6-) -4, 5, 6-trijodo -2-oxy-β-indolpropionsäure 174.
Tritonen, Folgen der Kastration 305.
Trophische Nerven 420.
Trypsin 102.
Tuba uterina 357.
Tuber cenereum 225.
Tubuli seminiferi 333.
Tubulus rectus (Hoden) 333.
— seminiferus contortus 333.

U.

Überventilationstetanie 205.
Ultraviolettes Licht und Pigmentbildung 417.
Umsatzeiweiß der Leber 126.
Umstimmung des Geschlechtes 316.
Unterhautbindegewebe 416.
Urei 335.
Uropoetischer Apparat, Verhalten bei Kastration 298.
Ursamenzellen 333.
Urtikaria 430.
Uterus, Entwicklung 353.
— Einfluß von Hypophysenstoffen auf 230.
— Wirkung von Adrenalin auf 268.
— masculinus 375.

V.

Valvula Bauhini 47.
Vas deferens 360.
— — Bau und Funktion 361.
Vas deferens, Folgen der Unterbindung 329, 339.
— — Wirkung von Adrenalin auf 268.
Vasomotorische Reaktionen der Haut 427.
Vena suprarenalis 249, 252.
Verbrennung der Haut 431.
Verbrühung 431.
Verdauung, ihre Bedeutung 1.
Verdauungsapparat, motorische Funktionen 10.
— sekretorische Funktionen 52.
— seine mechanischen Funktionen 10.
— und Adrenalien 268.
Verdauungskanal, Studien an überlebenden Teilstücken 18.
Verdauungskraft des Magensaftes, Abhängigkeit von dem seine Abgabe bedingenden Reiz 90.
Vererbung 375.
— bei Pflanzen 384.
— — Tieren 393.
— beim Menschen 396.
— erworbener Eigenschaften 381, 410.
Vernix caseosa 423.
Vesicula seminalis, Funktion 361.
Villi intestinales 115, 117.
Vögel, Kastration von 304.
Vorkern, männlicher 359.

W.

Wachstum, Bedingungen dafür 149.
— und Schilddrüse 162.
— — Thymus 211.
Wachstumshemmung nach Schilddrüsenexstirpation 163.
Wärmehaushalt und Nebennieren 256.
Wärmeregulation und Schilddrüse 169.
Wärmesinn 420.
Wärmestoffe 169.
Wärmezentren 425.
Wasser, Einfluß auf Pankreassaftabgabe 109.
Wasserabgabe durch die Haut 424.
Wasserhaushalt und Diurese 231.

Wiederkäuermagen 24.
Wiederkauakt 11 ff.
Winterfrosch 7.
Winterschlaf und Schilddrüse 169.
— Verhalten der Thymus 209.
Wundheilung nach Schilddrüsenexstirpation 167.

X.

X-Chromosom 408.
Xanthophyll 248.

Z.

Zahnentwicklung und Schilddrüse 164.
Zilien, Lebensdauer 422.
Zirbeldrüse 243.
— Folgen der Exstirpation der 245.
— und Geschlechtsdrüsen 244.
— — intrakranieller Druck 245.
Zona fasciculata der Nebenniere 248.
— glomerulosa der Nebenniere 248.
— pellucida 335.
Zona reticularis der Nebenniere 248.
Zorn, Einfluß auf Magensaftabgabe 88.
Zotten 115, 117.
Zuckerstich 128.
Zuckerzentrum 128.
Zungenbälge 210.
Zungenmandel 210.
Zwergwuchs 239.
Zwicke 323.
Zwillinge, eineiige 383.
Zwischenhirn 220.
Zwischennierensystem 247.
Zwischenzellen des Magens 82.
Zygoten 379.
Zytolyse 371.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin und Wien

Fermentforschung

Herausgegeben von

Emil Abderhalden

Geh. Med.-Rat, Prof., Dr. med. et phil. h. c.,
Direktor des Physiologischen Institutes der Universität Halle a. S.

Die bisher in einem anderen Verlage erschienene Zeitschrift beginnt nach kurzer Unterbrechung mit dem VIII. Jahrgang als **„Neue Folge, 1. Jahrgang“** im obengenannten Verlage zu erscheinen, und zwar in zwanglosen Heften im Umfange von 8—10 Bogen mit Einzelberechnung. 4 Hefte im Umfang von ungefähr 40 Bogen mit Register bilden einen Band. Zunächst liegt vom neuen Jahrgang das erste Heft vor.

Geleitwort des Herausgebers.

Allen Bemühungen zum Trotz kennen wir von den Fermenten einstweilen nur ihre Wirkung und die Bedingungen, die notwendig sind, um diese in jedem Einzelfalle zu entfalten. Große Fortschritte sind dank der Arbeiten von H. v. Euler und R. Willstätter auf dem Gebiete der Reindarstellung bestimmter Fermente in der letzten Zeit erzielt worden. Darüber hinaus sind ganz neue Einblicke in die für die Fermentwirkung notwendigen Bedingungen möglich geworden. Das Wesen der Aktivierung sogenannter Vorstufen von Fermenten, dasjenige der sogenannten Kofermente usw. erscheint allmählich in klarerem Lichte.

Das Fermentproblem beherrscht die gesamte Biologie. Fermente sind es, die die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Organismen ermöglichen. Sie zerlegen art- und körperfremdes Material in neutrale Verbindungen und schaffen so das Bau- und Betriebsmaterial für den einzelnen Organismus und die einzelnen Zellen. Die Fermente beherrschen und vermitteln den gesamten Zellstoffwechsel. Wird einst das Rätsel der Fermentwirkung aufgeklärt sein, dann ist ein ganz gewaltiger Schritt in der Aufklärung der Lebensvorgänge vorwärts getan.

Die große Wichtigkeit des Fermentproblems läßt es selbstverständlich erscheinen, daß eine sehr große Anzahl von Forschern von allen möglichen Seiten aus es angehen. Die einen Forscher beschäftigen sich mit der Schaffung neuer Methoden zur Gewinnung möglichst reiner Fermente; andere liefern Beiträge zu ihrem Nachweis, wieder andere studieren ihre Verbreitung und ihre spezielle Wirkung. Wieder andere Forscher interessieren die Gesetzmäßigkeiten der Fermentwirkung. Endlich wird zurzeit auch die Frage eingehend studiert, ob die Fermente als chemische Individuen aufzufassen sind, oder aber ob ihre Wirkung an einen bestimmten physikalischen Zustand gebunden ist. Kurz und gut, eine unübersehbare Fülle von Frage-

(Fortsetzung auf der nächsten Seite.)

stellungen heften sich an das Fermentproblem. Die einzelnen Mitteilungen erscheinen in den Zeitschriften, in denen der Autor gewohnt ist, seine Arbeiten zu veröffentlichen. So kommt es, daß die Literatur über Fermente außerordentlich zerstreut ist.

Um ein so gut abgegrenztes, so außerordentlich wichtiges Forschungsgebiet zu fördern, würde es ohne Zweifel von größter Bedeutung sein, wenn die einschlägigen Arbeiten an einem Orte zusammengefaßt würden. Es würde so für jeden einzelnen Forscher der Überblick über das ganze Forschungsgebiet außerordentlich erleichtert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß neue Anregungen für die Forschung von einem Zentralorgan der Fermentforschung ausgehen würden. Das ist der wesentlichste Grund, weshalb ich mich entschlossen habe, eine besondere, der Fermentforschung gewidmete Zeitschrift herauszugeben. Sie kann freilich die gestellten Aufgaben nur dann vollkommen erfüllen, wenn ihr die Arbeiten auf dem Gebiete der Fermentforschung möglichst vollständig zur Veröffentlichung übergeben werden. Es ist sehr erfreulich, daß der Gedanke einer besonderen Zeitschrift für „Fermentforschung" Anklang gefunden hat. Möge das Interesse an ihr auch weiterhin im Interesse der ganzen Forschung wach bleiben.

Emil Abderhalden, Halle a. S.

Inhalt

vom VIII. Jahrgang (Neue Folge, I. Jahrgang), Heft 1:

Schmalfuss, Dr. Hans, Hamburg: Studien über die Bildung von Pigmenten. I. (Aus dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg.) Mit 4 Abbildungen im Text.

Abderhalden, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Emil, Halle a. S.: Versuche über den Einfluß der Züchtung von Hefe auf Galaktose auf die Vergärbarkeit dieses Kohlehydrats durch diese. (Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.) Mit 3 Abbildungen im Text.

Rywosch, D., Warschau: Über die Beziehungen zwischen „Katalase" und autoxydablen Substanzen nebst einigen Bemerkungen über Tyrosinase. Kurze Mitteilung. (Aus dem M. Nencki-Institut für experimentelle Biologie zu Warschau.)

Lüers, Prof. Dr. Heinrich, München, und Albrecht, Dr. Felix, München: Über Antiamylase. Ein Beitrag zur Frage der Antienzyme. (Aus dem Laboratorium für angewandte Chemie der Technischen Hochschule in München.) Mit 2 Kurven im Text.

Rostock, Dr. Paul, Jena: Weitere Reagenzglasversuche zur Feststellung von Gewebsschädigungen und Gewebstod. (Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Jena [Direktor: Prof. Dr. Gulecke].)

Schmalfuss, Dr. Hans, Hamburg: Über fermentative Pigmentbildung als Untersuchungshilfsmittel für die Systematik. (Aus dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg.)

Schmalfuss, Dr. Hans, Hamburg, und Werner, Dr. Felix, Hamburg: Studien über die Bildung von Pigmenten. II. (Aus dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg.)

Biéchy, Dr. Theodor, München: Können Fermentwirkungsmessungen zur Beurteilung der Vitalität wichtiger Kulturpflanzen herangezogen werden? (Aus dem Laboratorium des Institutes für Ackerbau an der Technischen Hochschule in München [Vorstand: Prof. Dr. L. Kiessling].) Mit 12 Abbildungen.

Berichtigungsnotiz zu Jahrg. VII, S. 270 (1924).

Preis M 9.— bei laufendem Bezug; einzeln M 12.—.

Für **Deutschland** und das gesamte **Ausland** gelten die jeweils angegebenen Preise in deutscher Mark ohne jeglichen Zuschlag. Eine Mark = $^{10}/_{42}$ U.S.A.-Dollar. Für **Österreich** Mark 1.— = ö. Schilling 1.70 (Kronen 17.000).

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

MAY -4 28

MAY 18 28

JAN -2 1931

F34 Abderhalden, E. 67273
A13 Lehrbuch der
v.1 Physiologie.
1925

NAME | DATE DUE

Chas C Johnson
Carl R Zapf

MAY - 4 28
MAY 18 28
JAN - 2 1931

HERMANN SCHEIBE, WIEN
III., MARXERGASSE 34